

VERSUCHE ZUM WIRKUNGSNACHWEIS VON OZON (10 PPHM)
AUF DEN MENSCHEN AN HAND DER K-, CA- UND NA-KON-
ZENTRATION IM BLUTSERUM UND DER HMMS- UND KREA-
TININ-AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI MAXIMAL 106 STUNDEN
EXPOSITIONSDAUER

Margit Greger

1977

Aus dem Institut für Medizinische Balneologie
und Klimatologie der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Drexel

VERSUCHE ZUM WIRKUNGSNACHWEIS VON OZON (10 PPHM)
AUF DEN MENSCHEN AN HAND DER K-, CA- UND NA-KON-
ZENTRATION IM BLUTSERUM UND DER HMMS- UND KREA-
TININ-AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI MAXIMAL 106 STUN-
DEN EXPOSITIONSDAUER

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Margit Greger
München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Dipl. Phys. K. Dirnagl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Drexel

Dekan: **W. Spann**

Tag der mündlichen Prüfung: 8.3.77



Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Drexel, Vorstand des Instituts für Balneologie und Klimatologie der Universität München, möchte ich an dieser Stelle für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut herzlich danken.

Ferner gilt mein besonderer Dank Herrn Dipl. Phys. K. Dirnagl für die Überlassung des Themas sowie die Anleitung und stete Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt bin ich Herrn Dipl. Phys. J. Kleinschmidt, der durch seine zahlreichen praktischen Ratschläge und durch seine fachliche Hilfe wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug, zu Dank verpflichtet.

Nicht vergessen möchte ich auch die übrigen Mitarbeiter des Instituts, die durch Ihre freundliche Art den reibungslosen Ablauf der Versuchsdurchführung ermöglichten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555615_0105

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A) EINFÜHRUNG IN DAS THEMA

I.	Entstehung und natürliches Vorkommen des Ozons in der Atmosphäre	1
II.	Bisher bekannte und durch den Menschen genutzte Eigenschaften des Ozon auf verschiedenen Gebieten	1
III.	Literaturübersicht bisheriger Versuche zur biologischen Wirksamkeit des Ozon auf Mensch und Tier	2
IV.	Fragestellung	7

B) WAHL DER METHODE

I.	Höhe der Ozonkonzentration	8
II.	Expositionsdauer	8
III.	Versuchspersonen	9
IV.	Klimakammer	9
V.	Ozonanlage	11
	1. Ozonisierung	
	2. Ozonmessung	
	3. Stickoxyde	
VI.	Methoden zum Registrieren der Veränderungen am Menschen bei Ozoneinwirkung	13
	1. Forderungen an die Auswahl	
	2. Einzelne Tests	

C) DURCHFÜHRUNG DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNG

I.	Ozonversuch - Kontrollversuch	15
II.	Zeitplan	16
III.	Betreuung der Probanden	17
IV.	Gewinnung der Meßergebnisse	17

D) AUSWERTUNG UND DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

I.	Errechnung von Gruppendurchschnittswerten	24
II.	Graphische Darstellung der Zeitreihen der Gruppendurchschnittswerte für jede Meßgröße	25
III.	Statistische Prüfung der Ergebnisdarstellung	34
IV.	Statistische Prüfung des Gesamtmittels von Ozon- und Kontrollwerten jeder Meßgröße	
V.	Gegenüberstellung der Mittelwerte jeder einzelnen Versuchsperson	48
VI.	Korrektur der Streubreite in der Ergebnis- Darstellung	53
VII.	Varianzanalytische Berechnung der Einfluß- faktoren	54
VIII.	Vergleich: Ozoneinfluß-Versuchspersonen- einfluß Ozoneinfluß-Zeiteinfluß	56

E) DISKUSSION

I.	Fehlerquellen	57
	1. Blutentnahme und Materialgewinnung	
	2. Meßmethoden	
	3. Individuelle Unterschiede	

4. Tageszeitliche Schwankungen	
5. Reihenfolge der Versuche	
II. Beurteilung der Ergebnisse	62
1. Sind die Versuchspersonen untereinander vergleichbar?	
2. Können bei den einzelnen Versuchspersonen Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollversuch festgestellt werden?	
3. Lassen sich insgesamt Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollversuch zeigen?	
4. Bestehen an den einzelnen Meßterminen Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollreihe?	
5. Vergleich von Versuchspersonenstreuung und zeitlicher Streuung zum Ozoneinfluß	
6. Verminderung der Gesamtstreuung um den durchschnittlichen Versuchspersoneneinfluß	
III. Kritische Anmerkung zur Wertung der Ergebnisse	73

<u>F) ZUSAMMENFASSUNG</u>	74
---------------------------	----

<u>G) ANHANG - AUSGANGSDATEN</u>	77
----------------------------------	----

<u>H) LITERATURVERZEICHNIS</u>	83
--------------------------------	----

<u>I) LEBENS LAUF</u>	86
-----------------------	----

A) EINFÜHRUNG IN DAS THEMA

I. Entstehung und natürliches Vorkommen des Ozons in der Atmosphäre

Ozon wird in der Stratosphäre durch die ionisierende Wirkung der energiereichen, kurzwelligen UV-Strahlen aus normalem 2-atomigen Sauerstoff gebildet. Es macht indirekt die Erde erst bewohnbar, weil es die lebensgefährlichen UV-Strahlen der oberen Stratosphäre und Ionosphäre absorbiert.

Aus diesen Schichten gelangt das Ozon in vertikalen Strömungen, sogenannten "ozone rivers" (KRÖNING, 20) in die Troposphäre, wo es bei der Berührung mit der festen Bodenoberfläche sehr schnell zerstört wird. Dadurch bildet sich für das Ozon "von oben nach unten" ein natürliches Konzentrationsgefälle aus.

Daß aber die tatsächliche Verteilung und Konzentration des Ozon in Bodennähe sehr starken Schwankungen unterliegt, hängt noch von weiteren klimatischen und geographischen Faktoren ab: vom Steigen und Fallen des Luftdrucks, der Temperatur und der Windgeschwindigkeit. So sind z.B. ein Maximum der Ozonkonzentration im Frühsommer, ein Minimum im Herbst festgestellt worden. Des weiteren finden sich am Nordpol sehr hohe Ozonwerte, am Äquator sehr niedrige (CURRY, 5).

In Zahlen ausgedrückt heißt dies, daß das in der Atmosphäre natürlich erzeugte Ozon in unseren Breiten Werte zwischen 3-6 pphm ($1 \text{ pphm} = \text{ca } 20 \text{ } \mu\text{g} / \text{m}^3$) erreicht (KRÖNING, 20).

II. Bisher bekannte und durch den Menschen genutzte Eigenschaften des Ozon auf verschiedenen Gebieten

Unabhängig von dem möglichen biotropen Einfluß des Ozon auf den Menschen (CURRY, 5) hat die Forscher das außerordentlich hohe

Oxydationsvermögen des Ozons interessiert. So entsteht beim Zerfall des Ozons atomarer Sauerstoff, der besonders stark oxydierend wirkt.

Daraus und aus seinem "Frischluchtcharakter" (die in der Natur vorkommenden, sehr geringen Ozonkonzentrationen werden vom Menschen wahrgenommen und subjektiv als sehr erfrischend und anregend empfunden), erklärt sich seine vielfältige Verwendungsmöglichkeit:

Zur Trinkwasseraufbereitung und Entkeimung von Schwimmbädern; in Haushalten und Arbeitsräumen zur Geruchsverbesserung und Desodorierung (SCHUBERT, 29) (SCHOELER, 28); in der Therapie als durchblutungssteigerndes Mittel intrakutan oder intramuskulär gegeben, oder als Entzündungshemmer bei Hautkrankheiten und in der Wundheilung (SCHUBERT, 29). Auch bei Asthmatikern und Emphysematikern, also bei Patienten mit "Lufthunger", wird Ozon zu Heilzwecken mit überraschend gutem Erfolg angewandt. (SCHUBERT, 29) (SCHOELER, 28).

III. Literaturübersicht bisheriger Versuche zur biologischen Wirksamkeit des Ozon auf Mensch und Tier

Aus dem bisher Zitierten läßt sich das große Interesse sowohl in der Öffentlichkeit als auch in der Wissenschaft erklären, die biologische Wirksamkeit und die Giftigkeit des Ozon auf den Menschen genauer zu analysieren.

Folgende Abbildung soll eine Übersicht geben über bisherige Ergebnisse experimenteller Untersuchungen zu den Wirkungen des Ozon an Mensch und Tier, in Abhängigkeit von Konzentration- und Einwirkungsdauer:

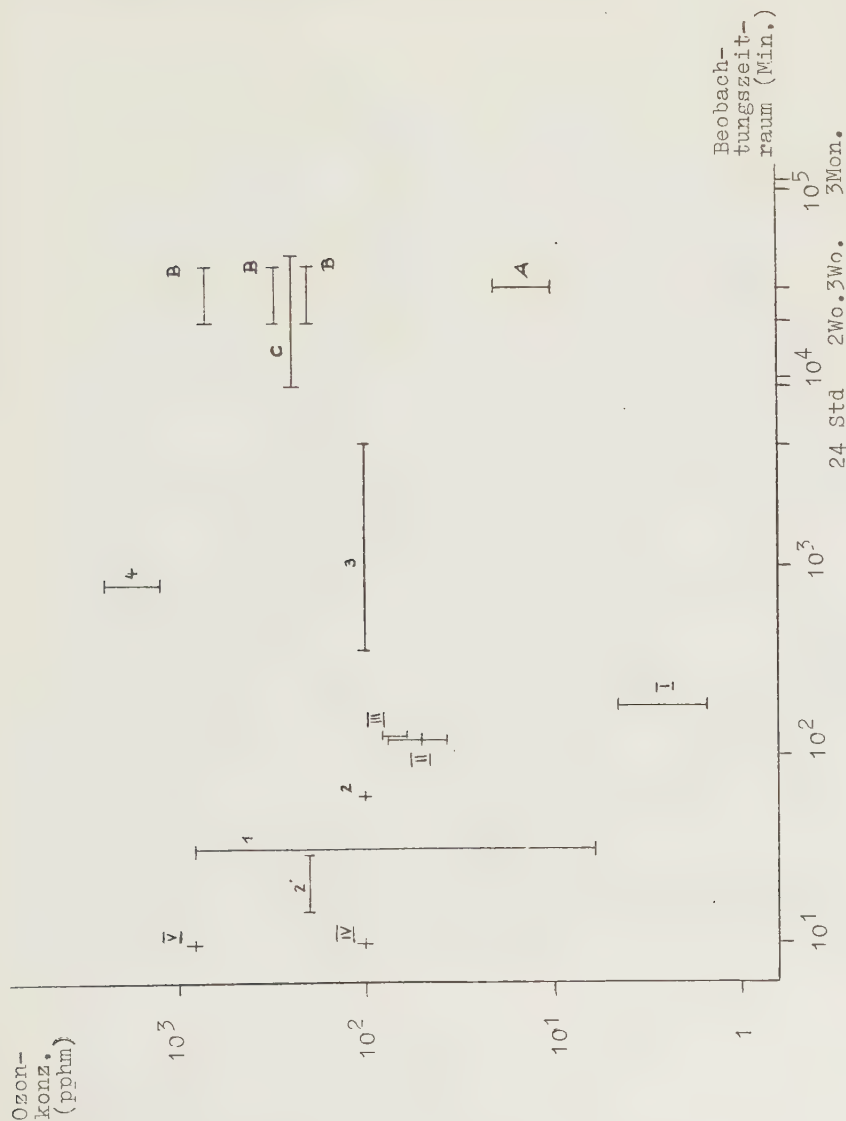
Abb. 1

Überblick bisheriger Ozonversuche an Mensch und Tier

1,2,3,4: Kurzzeitversuche an Tieren

A,B,C,D: Langzeitversuche an Tieren

I,II,III,IV,V: Kurzzeitversuche an Menschen



Erläuterung zur Abbildung 1

KURZZEITVERSUCHE AN TIEREN.

1) Mit Erhöhung der Ozonkonzentration (60-850 pphm) fanden DOROTHY und Mitarb. (7) bei konstanter Expositionszeit (30 min.) bei Mäusen:

eine deutliche Aktivitätsabnahme,
eine steigende "Ozonflucht" in normale Luftverhältnisse,
eine "Verwirrtheitszunahme", wie sie auch mit Röntgenstrahlen beobachtet wurde.

2) HATTORI und Mitarb. (13) zeigten, daß eine Röntgenbestrahlung von 800 r 60 % der Mäuse überlebten, die 10 Tage vorher einer Ozonkonzentration von 100 pphm eine Stunde lang ausgesetzt waren. Nicht mit Ozon vorbehandelte Tiere starben zu 100 %.

Mäuse, 30 oder 15 min. lang, mit 200 pphm. Ozon vorbehandelt, überlebten eine 550 r - Bestrahlung zu 100 %.

Wenn das Produkt von Konzentration und Expositionszeit in einem bestimmten Meßbereich gleich bleibt, so könnte demnach eine viel niedrigere Ozonkonzentration als 100 pphm benutzt werden, um Toleranz gegenüber Röntgenstrahlen zu erzeugen!

3) Bei Ozonkonzentrationen von 100 pphm konnten STOKINGER und Mitarb. (30) bei Mäusen durch körperliche Belastung (je 15 min./Std. bei 6-stündiger Ozonexposition) eine Mortalitätsrate von 50 - 60 % erzielen. Die Kontrollgruppen, ebenfalls unter Ozoneinwirkung, aber ohne physischen Stress, überlebten die Versuchsdauer ohne gesundheitlichen Schaden! Mit so niedriger Dosis wie 100 pphm konnte innerhalb 24 Std. eine so bemerkenswerte Widerstandskraft gegenüber Ozon entwickelt werden, daß die Tiere ein Vielfaches der Letaldosis von Ozon schadlos überlebten. Die Autopsie ergab weder Lungenödem noch Blutsturz, sonst Charakteristika beim Einatmen hoher Ozonkonzentrationen.

4) Für die Dosis letalis₅₀ erhielten MITTLER und Mitarb. (22) bei jeweils 3-std. Expositionszeit eine Ozonkonzentration von 1260 pphm bei Mäusen,
1310 pphm bei Ratten,
2470 pphm bei Guinea-pigs.

LANGZEITVERSUCHE AN TIEREN

Im Vergleich mit Kurzzeitversuchen sind Langzeitversuche verhältnismäßig seltener; obwohl, wie oben erwähnt, bei genügend langer Einwirkungsdauer auch niedriger Konzentrationen mit Wirkungen gerechnet werden könnte.

A) BRINKMANN/LAMBERTS (4) fanden 3 Wochen nach 5-stündiger Ozonexposition von 20 pphm bei Mäusen ein Zerreißen der Kernmembran und Verdrängung des Kerninhalts, mit einer Häufigkeit von 7-8 %, ähnlich wie bei der radioaktiven Bestrahlung.

Außerdem konnte bei Würfen von Mäusen, die über 3 Wochen lang täglich für 7 Stunden einer Ozonkonzentration von 10 oder 20 pphm ausgesetzt waren, eine Mortalitätsrate von 34 % erzeugt werden, während Kontrollgruppen 9 % aufwiesen.

B) Eine Toleranzentwicklung belegten SVIRBELEY und Mitarb. (31) durch folgende Tests:

Ratten und Mäuse, die eine einmalige 4-stündige Ozonexposition von 200, 300 oder 700 pphm überlebten, entwickelten 2-4 Wochen später eine Toleranz gegenüber der doppelten und sonst tödlichen Ozonkonzentration.

C) MITTLER und Mitarb. (22) konnten bei Mäusen nach 32-stündiger Ozonexposition von 240 pphm Lungenschäden (Ödem, Hämorrhagie) nachweisen. Außerdem erhielten sie eine Mortalitätsrate von 20 % bei derselben Konzentration und 241-stündiger Einwirkungszeit.

KURZZEITVERSUCHE AN MENSCHEN

I.) 1956 zeigten HERRMAN und HEINKE (16) eine Beeinflussung der Kalium- (Anstieg) und Calciumkonzentration (Abfall) im Blutserum des Menschen durch künstliche Raumozonisierung von 1,5 - 4,5 pphm und einer Einwirkungszeit von 3 Stunden.

II.) Linear mit der Ozonkonzentrationserhöhung (37-50-75 pphm) konnten FOLINSBEE und Mitarb. (10) während 2-stündiger Einwirkungszeit und abwechselnd 15 min. Arbeit und 15 min. Ruhe eine Steigerung der Atemfrequenz und eine Abnahme des Atemzugvolumens feststellen. Bei Ruhe wurden unter denselben Bedingungen weder Änderungen der Atemfrequenz noch des Zugvolumens beobachtet.

III.) YOUNG und Mitarb. (34) fanden 1964:

Bei Konzentration zwischen 60-80 pphm, mit einem Mundstück 2 Stunden lang eingeatmet, vermerkten 10 von 11 Versuchspersonen substernale Schmerzen und gereizte Schleimhäute der Luftröhre.

IV.) Normalerweise erhält man nach plötzlicher Abschnürung der Blutzirkulation am Finger eine logarithmische Abnahme der O_2 -Bindung im oxygenierten Hämoglobin bis gegen 0. Bei Bestrahlung mit UV-Licht, Einatmung reinen Sauerstoffs und bei Einatmung von Ozon (hier Konz. = 100 pphm für 10 min.), geht die Desoxygenierung des Häms nicht unter 40-50 %. Daraus folgert BRINKMAN und LAMBERTS (3) eine wahrscheinliche Analogie zwischen den Wirkungen von ionisierenden Strahlen und Ozon.

V.) Dies wird auch noch bestätigt durch Versuche von FETNER (8) in vitro:

Bei Ozonkonzentrationen von 300 pphm und einer Expositionsdauer von 10 min., wies FETNER Chromosomenbrüche an menschlichen Zellkulturen nach, die, gemessen an der Zeit, einer Exponentialfunktion folgen. Verglichen mit Röntgenstrahlen, die Chromosomenbrüche in linearer Relation zur Zeit verursachen, könnte

der Unterschied durch verschiedene Durchtrittsbedingungen in biologischem Gewebe erklärt werden.

IV. Daraus sich ergebende Fragestellung

Aus dieser Darlegung der bisherigen Experimente wird deutlich, welch komplexer und zum Großteil noch unerforschter Natur die verschiedenen Wirkungen des Ozon auf Mensch und Tier sind. Da aber die in hohen Konzentrationen am Tier gewonnenen Aussagen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind (schon verschiedene Tierarten zeigen unterschiedliches Verhalten), und da andererseits Versuche mit hohen Konzentrationen am Menschen nicht durchführbar sind, ist es sehr schwierig, Daten über die Wirkung des Ozon auf den Menschen zu erhalten.

So konnten in der Literatur Versuchsbeschreibungen über die Langzeiteinwirkung von Ozon auf den Menschen nicht gefunden werden. Da aber gerade sie heute von großem Interesse sind, zumal Menschen z.B. in Industriebetrieben, in Smog-gefährdeten Bereichen (belegt durch Messungen in Los Angeles) und Flugkabinen moderner Luftfahrzeuge verhältnismäßig hohen Ozonkonzentrationen lange Zeit ausgesetzt sind, empfehlen sich Langzeitversuche am Menschen an der oberen Grenze des zulässigen Konzentrationsbereiches.

Unsere Versuchsdurchführung stimmten wir daraufhin ab: Es sollten Meßgrößen und Reaktionen am Menschen geprüft werden, die im Test- und Kontrollversuch über längere Zeit unter dem Einfluß von ozonisierter Atemluft mit einer Konzentration im MAK-Bereich unter sonst konstanten Versuchsbedingungen stehen.

Nachdem auch die Kommission des VEREINS DEUTSCHER INGENIEURE (VDI), Abteilung Ozon und Oxidantien, Versuche auf dem Gebiet der Ozonforschung befürwortete, gab sie damit den Anstoß für

die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dieses Versuchsvorhaben zu finanzieren.

Ich möchte deshalb auf diesem Wege beiden Gesellschaften für die gewährte Unterstützung, die die Durchführung des Versuches ermöglichte, meinen Dank aussprechen.

B) WAHL DER METHODE

I. Höhe der Ozonkonzentration

Die Höhe der Ozonkonzentration legten wir auf 10 pphm, entsprechend der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (= MAK, festgesetzt von der 'American Conference of Governmental Industrial Hygienists' 1955), fest.

Die Gründe hierfür waren:

Wir durften den zugelassenen Höchstwert von 10 pphm für den Menschen nicht überschreiten; andererseits wurden bei kürzeren Expositionsdauern und 10 pphm Ozoneinwirkung noch keine merklichen Einflüsse festgestellt (PHILIPPI, 24), (WALTER, 32), (WEGELE, 33), (FOKT, 11).

Außerdem erhält man mit 10 pphm einen Ozonkonzentrationsbereich, der teilweise auch bei industriellen Prozessen und im Smog von Großstädten erreicht wird.

II. Expositionsdauer

Bisher wurden am Institut Versuche am Menschen in derselben Ozonkonzentration (10 pphm), aber unterschiedlicher Expositionszeit durchgeführt: 0 - 48 Stunden. Nachdem bei der Aus-

wertung der dabei erstellten Meßreihen sich kein Ozoneinfluß feststellen ließ, (s.o.) setzte man (auch aus organisatorischen Gründen) die Einwirkungszeit des Ozon auf 5 Tage und 4 Nächte fest. Das entspricht einer ununterbrochenen Versuchsdauer von 106 Stunden.

III. Versuchspersonen.

Als Versuchspersonen stellten sich uns gesunde Studenten im Alter von 20 - 30 Jahren gegen Entgelt zur Verfügung. Zur Überprüfung ihres Gesundheitszustandes dienten uns Anamnese und eine zum Anfang und zum Schluß durchgeführte Blutkontrolle, die bei keinem ein pathologisches Ergebnis brachte.

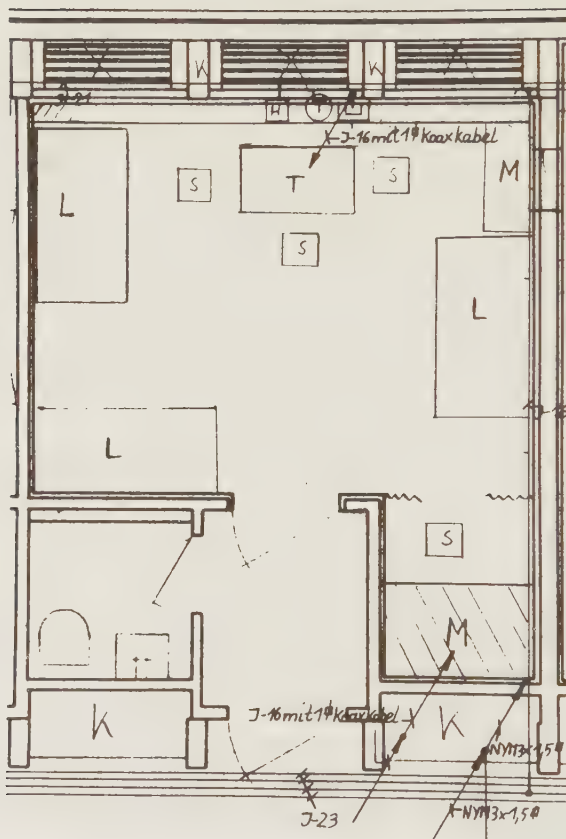
Wir teilten die Probanden auf in 2 Gruppen mit jeweils 3 männlichen und 3 weiblichen Versuchspersonen. Ihre Anzahl wurde durch die Größe unseres Versuchsraumes begrenzt.

IV. Klimakammer

Zur Durchführung dieses Versuchs stand uns die Klimakammer unseres Institutes zur Verfügung (siehe Abb. 2). Diese ist ein nach außen abgeschlossener Raum, dessen Luftzusammensetzung, Temperatur und Luftfeuchtigkeit variiert und protokolliert werden kann. Eine vorgeschaltete Schleuse stellt die Verbindung zu den umliegenden Räumlichkeiten her, so daß bei Betreten der Kammer keine nennenswerten Veränderungen der Lufteigenschaften im Raum auftreten. Ebenso ist der Toilettenraum in den Zuluftstrom miteinbezogen.

Abbildung 2

Grundriß des Versuchsraumes



K= Kanäle der Be- und Entlüftung

M= Meßgeräte

L= Zusammenklappbare Liegen

S= Sitzgelegenheiten

Unten links Naßzelle und Luftschleuse

Die Kammer ist 20 m^2 groß und beinhaltet 55 m^3 Luft. Über regelmäßig an der Decke des Klimaraumes angeordnete Schlitze wurde die mit Ozon gemischte Luft mittels Gebläse in den Versuchsraum eingeleitet. Die Luftzufuhr von außen belief sich auf etwa 600 m^3 pro Stunde, der Frischluftanteil betrug etwa 20 %. Durch ein Aktivkohlefilter wurde der Luftstrom von Ozon und anderen reduzierbaren gas- und partikelförmigen Luftbeimengungen gereinigt.

Die Beleuchtung im Raum wurde der natürlichen Sonnenstrahlung durch Xenonhochdrucklampen und Anpassungsfilter angenähert und war von den Versuchspersonen nach eigenem Wunsch stufenlos regulierbar.

V. Ozonanlage

1. Ozonisierung

Das Ozon wurde von zwei Generatoren nach dem Prinzip der stillen elektrischen Entladung erzeugt. Sie waren am Zuluftkanal hinter dem Aktivkohlefilter angeschlossen. Der leistungsfähigere der beiden Ozongeneratoren lieferte eine konstante Ozonkonzentration, die leicht unter dem Sollwert lag. Der kleinere Generator erzeugte die zur gewünschten Konzentration fehlende Menge im Überschuß, und wurde wie folgt zur Kontrolle der genauen Meßwerteinstellung benutzt: auf dem Niveau der Sollwertkonzentration wurde die Stromzufuhr des kleinen Generators durch einen Grenzwertschalter unterbrochen. Durch diese Anordnung konnte die gewünschte Ozonkonzentration über Tage mit möglichst geringen Schwankungen (siehe Abb. 3) aufrechterhalten werden (PHILIPPI, 24).

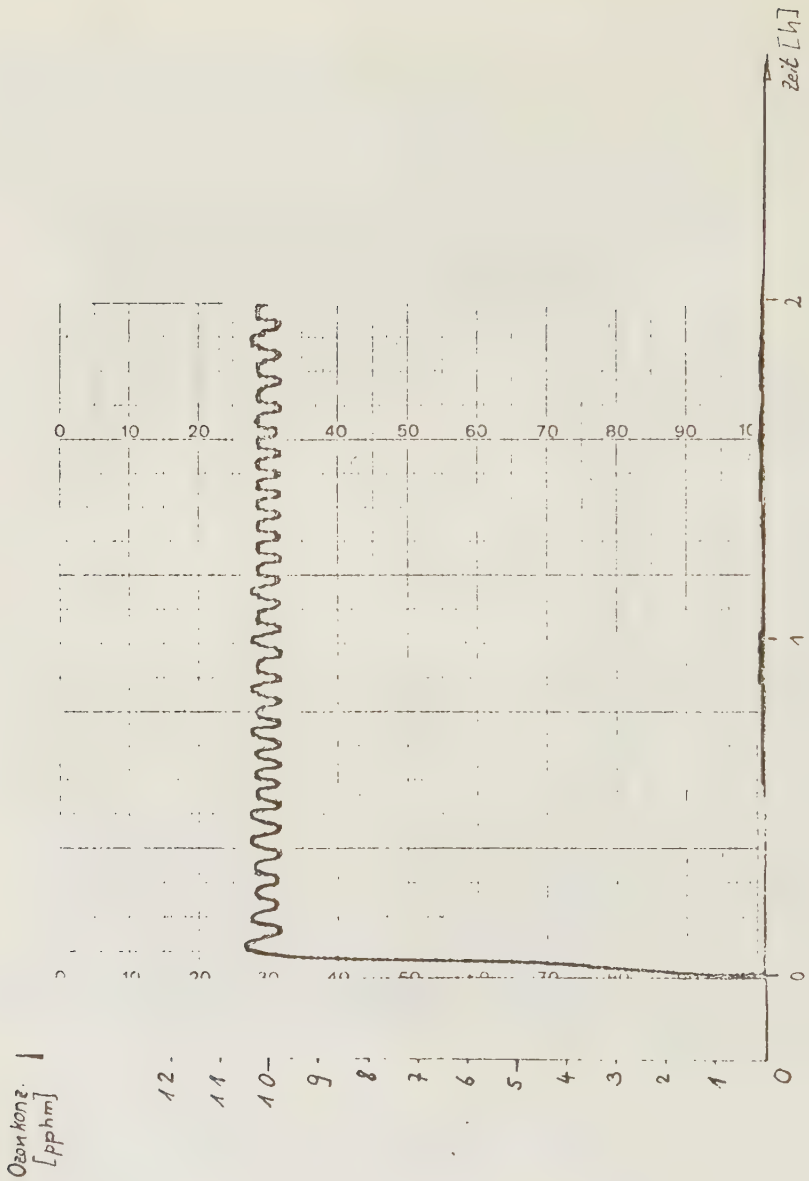


Abb.3 Registrierbeispiel der Einregelung
auf 10 pphm Ozonkonzentration

2. Ozonmessung

Zur Ozonmessung wurde ein Gerät der Firma MAST, Typ 724-2 verwandt. Das vom Ozon in einer neutral gepufferten Jod-Brom-Kalium-Lösung freigesetzte Jod wurde elektrometrisch gemessen.

3. Stickoxyde

Zur Frage der Stickoxyde als Nebenprodukt der künstlichen Ozonerzeugung haben Vorversuche in unserer Klimakammer ergeben, daß auch bei höherer Ozonproduktion als 10 pphm die gemessenen Stickoxyde kaum über dem normalen Durchschnitt in Freiluft lagen (RÖMMELT, 26).

VI. Methoden zum Registrieren der Veränderungen am Menschen bei Ozoneinwirkung

1. Forderungen an die Auswahl der Meßverfahren

Auf der Suche nach Methoden, von deren Ergebnissen wir positive Information erwarten konnten, waren wir auf die spärlichen Hinweise in der Literatur und eigene, vorausgegangene Versuche angewiesen (KLEINSCHMIDT, 18). Da aber bis jetzt noch keine echte Reproduzierbarkeit einer vom Ozon bewirkten Änderung oder Reaktion am Menschen gelungen ist, waren wir uns im klaren darüber, daß die Kriterien für die Wahl der Meßreihen auf einmalig gewonnenen Ergebnissen oder auf subjektiven Eindrücken und Schilderungen beruhen. Daß daher eine Testauswahl nicht unbedingt hieb- und stichfeste Beweise für eine bestimmte Toxizitätswirkung und erst recht nicht eine Erklärung für ihren Mechanismus liefern kann, ist aus den Vorbemerkungen zu entnehmen.

Die Wahl der Tests wurde nach folgenden Gesichtspunkten getroffen:

Die Tests sollten

1. zu reproduzierbaren Änderungen eindeutig meßbarer Parameter führen;
2. die Probanden nicht über ein erträgliches Maß hinaus belästigen; und
3. die instrumentellen und personellen Möglichkeiten nicht überfordern.

2. Beschreibung der gewählten Testverfahren

Vorbemerkung: Die praktische Durchführung dieser experimentellen Arbeit war so umfangreich, daß sie nur durch die Zusammenarbeit von zwei Doktoranden bewältigt werden konnte. Aus der Aufgabenstellung ergaben sich für mich die Gewinnung, Bestimmung und Auswertung der Blut- und Urinwerte. (Zu den Kreislauf-, Atmungs- und psychophysischen Tests der Arbeit siehe AMBERGER (1).)

a) Blutwerte: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit: Bestimmung im Vollblut;

Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium): Bestimmung im Serum.

Da die Ergebnisse von zwei früheren Messungen bei gleicher Ozonkonzentration, aber kürzerer Expositionszeit (PHILIPPI, 24), (WALTER, 32) vermuten ließen, daß sich das Ozon vermindern auf die Anzahl der Erythrozyten auswirkt, wurde die Erythrozytenbestimmung in das tägliche Meßprogramm aufgenommen. Als weiterer Indikator für eine eventuell verminderte Erythrozytenzahl während des Ozonversuchs wurde der Hämatokrit bestimmt, der sich unter der Annahme, daß die Extrazellulärflüssigkeit konstant bleibt, ebenfalls mit der eventuellen Abnahme der Erythrozyten verändern müßte.

Ebenso gilt der verminderte Hämoglobingehalt als Anzeiger für eine Anämie, weshalb die Hämoglobinemessung in die Bestimmungen miteinbezogen wurde.

Basierend auf den Elektrolytveränderungen im Versuch von HERRMAN/HEINKE (16) sollte mit unseren Bestimmungen des Ca, K und zusätzlich des Na eine Ozonwirkung auf den menschlichen Elektrolythaushalt geprüft werden.

b) Urinwerte: HMMS und Kreatinin

Im Urin wurde ein Abbauprodukt der Katecholamine gemessen, nämlich die HMMS = 4-Hydroxy-3-methoxymandelsäure als Maß für den psychischen und physischen Stress, dem die Probanden während des Versuches ausgesetzt waren. Bei jeder HMMS-Bestimmung wurde gleichzeitig das Kreatinin als Meßgröße für das Glomerulumfiltrat mitbestimmt, um so Verhältniswerte zu erhalten, die miteinander vergleichbar sind.

C) DURCHFÜHRUNG DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNG

I. Ozonversuch, Kontrollversuch

Für jede Gruppe wurden zwei identische Versuchsabläufe über jeweils 5 Tage (= 106 Stunden) durchgeführt: ein Versuch in ozonreicher Luft (Konzentration = 10 pphm) und ein Kontrollversuch in atmosphärischer Luft, in der das Ozon durch unsere Filteranlage zerstört worden war und keine meßbaren Werte ergab. Zwischen den einzelnen Versuchen lag für die Probanden jeweils 1 Woche Zwischenraum. Um jede Voreingenommenheit zu vermeiden, unterrichteten wir unsere Versuchspersonen nicht davon, ob wir gerade den Ozon- oder den Kontrollversuch durchführten. Damit sie es nicht durch den charakteristischen Ozongeruch erfahren hätten, wurde die gewünschte Konzentration langsam in etwa 30 Minuten eingestellt. Dies geschieht für die Probanden unmerklich, wie in zahlreichen Versuchen nachgewiesen (KLEINSCHMIDT, 19).

II. Zeitplan

Für einen Vergleich der Ergebnisse sollten möglichst die gleichen Ausgangsbedingungen geschaffen werden, und so bemühten wir uns, die einzelnen Tests jeden Tag pünktlich zur selben Zeit durchzuführen.

Der Zeitplan sah folgendermaßen aus:

- 8^h Blutabnahme zur Bestimmung von Hämatokrit, Erythrozyten, Hämoglobin und Elektrolyte
Reaktionstest
- 1. Urinprobe zur Bestimmung von HMMS und Kreatinin
- 9^h Frühstück
- 10^h Ergometrie
Lungenfunktionstest (Vitalogramm)
Farbtest
Flimmerverschmelzungsfrequenz
Reaktionstest
- 11^h 2. Urinprobe
- 12^h Befindungsprotokoll
Flimmerverschmelzungsfrequenz
- 13^h Mittagessen
- 14^h Flimmerverschmelzungsfrequenz
Farbtest
Reaktionstest
- 15^h 3. Urinprobe
- 16^h 2. Blutabnahme
Ergometrie
Vitalogramm
Farbtest
Flimmerverschmelzungsfrequenz
- 18^h 4. Urinprobe
Befindungsprotokoll
Flimmerverschmelzungsfrequenz
Reaktionstest
- 19^h Abendessen

III. Betreuung der Probanden

Die Kammer durfte nur vom Versuchsleiter und den Doktoranden betreten werden; Besuch zu empfangen oder die Kammer zu verlassen, war den Probanden strengstens untersagt. Ihr Kontakt mit der Außenwelt beschränkte sich auf Telefon, Presse, Rundfunk und Fernsehen. Über eine Sprechanlage standen sie Tag und Nacht mit uns in Verbindung, und ebenso konnten wir von außen den Versuchsraum durch ein Fenster überwachen.

Die Verpflegung der Probanden sollte in Zusammensetzung und Menge jeden Tag gleich sein, um größere Schwankungen der aufgenommenen Elektrolyte zu vermeiden. Deshalb kümmerten wir uns selbst um die Speisenzubereitung. Der Speisenplan sah folgendermaßen aus:

Frühstück: Kaffee, Zucker, Milch, Brot, Butter, Marmelade, Käseaufschnitt und Eier.

Mittagessen: Dosengoulasch, Nudeln und Orangen.

Abendessen: Brot, Butter, Quark, Käseaufschnitt und Getränke.

IV. Gewinnung der Meßergebnisse

Zweimal täglich (8^h , 16^h) wurde jedem Probanden 10 ml Blut aus der Cubitalvene mit Injektionsnadeln und Spritzen sehr sorgfältig (mit geringem Zug an der Spritze wegen der Hämolysegefahr) entnommen, um folgende Bestimmungen durchzuführen:

Erythrozytenzählung:

Diese Bestimmung wurde mit Hilfe des Zeissphotometers ELKO III nach dem standardisierten Verfahren nach HAURY (14) durchgeführt. Dazu wird das Blut mit der sogenannten GOWER'schen Lösung in die für eine Trübungsmessung notwendige Kugelform gebracht. Voraussetzung hierfür ist die normale Größe der zu mes-

senden Erythrozyten. Die Trübung wird mit einem Standard verglichen, der auch zur Eichung des Photometers dient. Im Normfall (bei Erythrozyten normaler Größe) besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Extinktion und Erythrozytenzahl bis zum Bereich von 8 Mill. Ery/mm³. Die am Photometer abgelesenen Extinktionen konnten an Hand einer graphischen Darstellung als Erythrozytenanzahl in Millionen bestimmt werden.

Hämoglobinbestimmung:

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin hat zwecks internationaler Vergleichbarkeit eine Standardisierungsvorschrift erlassen, die auf der Bestimmung des Hämoglobin als Hämiglobincyanid beruht. Die hier angewandte Bestimmungsmethode nach HAURY (15) entsprach dieser Vorschrift. Durch Überführung des Hämoglobins des Blutes in einer geeigneten Reaktionslösung in Cyanhämoglobin, werden sämtliche in Frage kommenden Hämoglobinderivate erfaßt. Zum Vergleich dient eine Standardlösung, die 20 g/100 ml entspricht. In dem mit diesem Standard geeichten Zeissphotometer ELCO III wird die Konzentration des Hämoglobin als Hämiglobincyanid bei 520 - 560 nm gemessen. Die abgelesenen Extinktionen der Proben konnten wiederum durch eine graphische Darstellung als Hämoglobinmenge in g% ermittelt werden.

Hämatokritbestimmung

Sie erfolgte durch Aufsaugen des Venenblutes in eigens dafür hergestellte und vorher heparinisierte Kapillarröhrchen, die, nach gründlichem Mischen, für 30 min. mit 2500 U/min. zentrifugiert wurden. Anschließend wurden die Werte an der am Röhrchen angebrachten Skala abgelesen.

Elektrolytbestimmung:

Nach Ausführung der oben beschriebenen Untersuchungen, die nicht länger als 30 min. in Anspruch nahmen, wurden die Proben

10 min. zentrifugiert, sodann die Fibrinpfropfung mit einem Glasstab sauber gelöst und im selben Zentrifugenglas ein zweites Mal zentrifugiert, bis das Serum klar über dem Blutkuchen stand. Dieses Serum wurde bei -16°C eingefroren; 7 Monate später wurden die Elektrolyte in einem Zeissflammenphotometer PH 5 gemessen. Es wurde nach folgender Anleitung verfahren:

Grobeinstellung des Gerätes auf die entsprechende Meßsubstanz;
Einstellung des Nullpunkts bei Zerstäubung der Verdünnungslösung (aqua dest.);

Eichung nach der 50 fach verdünnten Eichlösung Labtrol;

Messung der 50 fach verdünnten Seren und Ablesen der Konzentration auf der entsprechenden Skala.

Nacheinander wurden K, Ca und als letztes Na bestimmt (da für diesen Spektralbereich die Empfindlichkeit des Gerätes um ein Vielfaches höher liegt, so daß eine Meßbereichsumschaltung notwendig wurde). Der Variationskoeffizient von Mehrfachbestimmungen liegt für die flammenphotometrische Bestimmung im allgemeinen bei 1 - 2 % (MERCK, 21).

Urinwerte

Zur Bestimmung der HMMS und des Kreatinin standen jeweils 4 Tagesproben zur Verfügung. Die Versuchspersonen waren angehalten, möglichst nur zu den angegebenen Zeiten die Blase zu entleeren und die Harnmenge und den Zeitpunkt genauestens zu protokollieren. Zu jedem vorgeschriebenen Zeitpunkt sollte jeder Proband 3 Uringläser (für HMMS, Kreatinin und ein Reserveglas) abgeben, die bei -16° für die spätere Bestimmung eingefroren wurden.

Das HMMS wurde nach der von PRATZEL für automatischen Ablauf im Autoanalyser modifizierten Handmethode von WOIWOD/KNIGHT bestimmt (GUNZELMANN, 12), (PRATZEL, 25). Das Verfahren ist geteilt in zwei Abschnitte: Extraktion und Analyse. Nach Auftrennung der verschiedenen Flüssigkeiten im Extraktionsapparat wird

die HMMS im Analysator mit einer Diazolösung zu einem Farbstoff gekoppelt, der kontinuierlich von einem Photometer gemessen wird.

Das Kreatinin wird ebenfalls automatisch nach der von PRATZEL modifizierten Methode von JAFFE mit Pikrinsäure bestimmt (Auto-analyserprinzip von Technikon).

Die Abbildung der Schemata der HMMS- und Kreatininanalysatoren (Abb. 4, 5) soll eine Vorstellung geben von ihrer Arbeitsweise, die im Prinzip die kontinuierliche Mischung und Trennung von Reagenzien in einem geschlossenen System von Glasröhrchen und Schläuchen darstellt. Eine Schlauchpumpe drückt Reagenzien, Luft zur Segmentierung und Proben durch den Apparat.

Am Beispiel des HMMS-Analysators soll dies näher erläutert werden:

die HMMS der Probe reagiert mit diazotiertem Nitranilin, wird anschließend durch Pottasche = $K_2 CO_3$ alkalisiert, und durch kräftiges Mixen wird die maximale Farbkonzentration erreicht. Nach Extraktion mit Chloroform wird in einem speziellen T-Stück (in der Abb. 4 links oben) die wässrige Phase mit der Luft abgeschieden, das Chloroform mit NaOH segmentiert und der Farbstoff in einem langen Mixer in die Laugenphase überführt. Anschließend fließt die Farblösung durch die Photometer-Küvette, wo die Extinktion bei 510 nm gemessen wird (GUNZELMANN, 12). Ein Schreiber überträgt die vom Photometer gemessenen Extinktionen der Proben und Standards auf Meßstreifen (siehe Abb. 6), die wie folgt ausgewertet werden:

Laut Arbeitsvorschrift müssen die Probengläser 1 und 21 mit Standardlösungen der Konzentration 5 mg/l (sie dienen der langfristigen Kontrolle, und werden deshalb nicht für die Kalibrierung benutzt) und jedes 10. Probenglas mit aqua dest. (= Nullproben) gefüllt werden. Zusätzlich werden auf vierzig Proben mindestens vier Standards mit der Konzentration 20 mg/l mitgemessen.

Kreatinin Autoanalyser

SCHEMA ZUR DARSTELLUNG DES ARBEITSGANGES

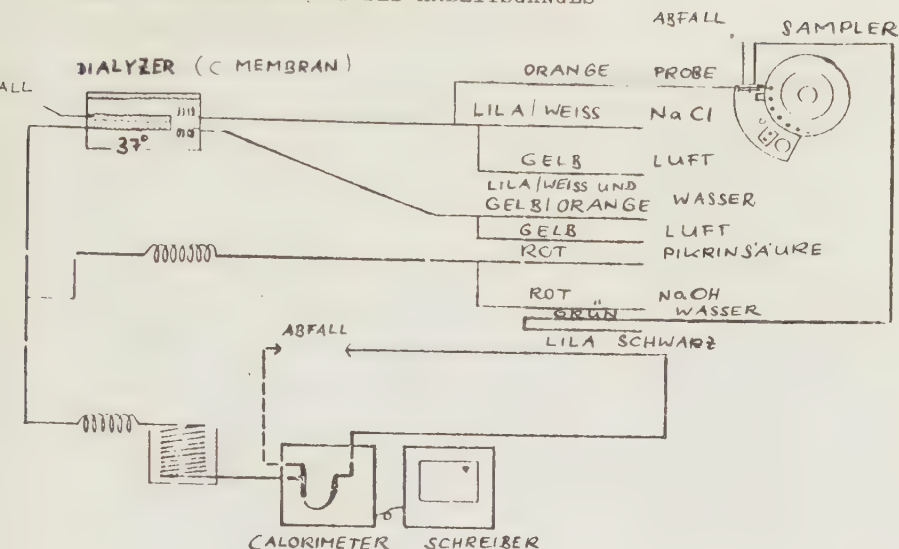


Abb. 4

HMMS-Autoanalyser

SCHEMA ZUR DARSTELLUNG DES ARBEITSGANGES

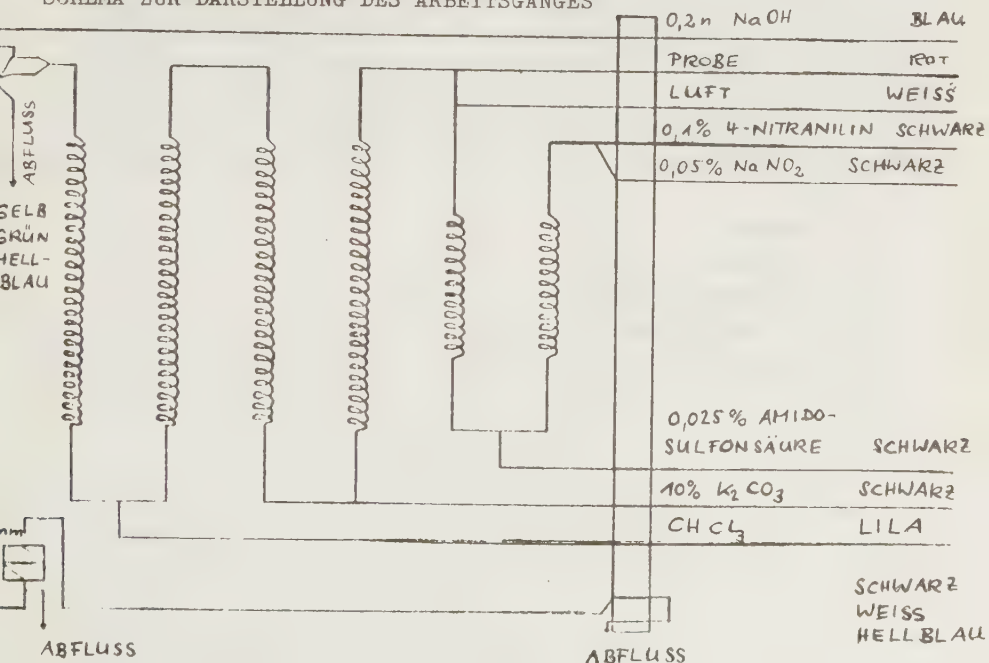
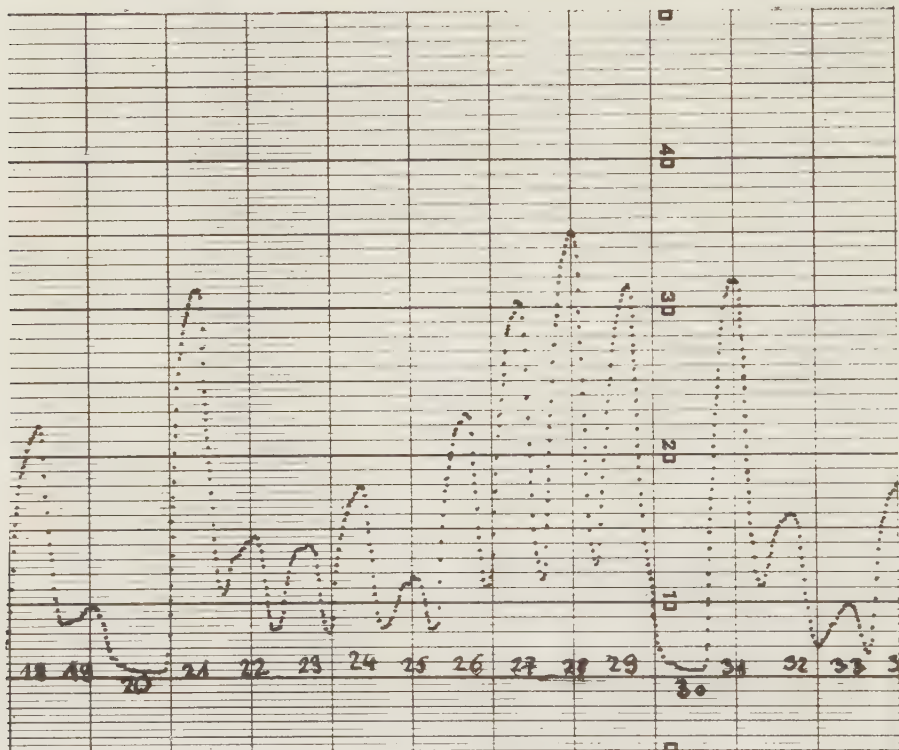


Abbildung 6

Meßstreifen des HMMS-Analysators, fortlaufende Registrierung:



20 = Wasser

21 = Standard₁ 20 mg/l22 = Standard₂ 20 mg/l

23-29 = Urinproben

30 = Wasser

usw.

Die Konzentration jeder Probe und jedes Standards wird in Millimeter (Peakhöhen des Meßstreifens) abgemessen.

Die Berechnung der HMMS-Konzentration geschieht nach der Formel

$$c_x = \frac{l_x}{l_{20}} \times c_{20}; \text{ (da } l \sim \log E \sim c);$$

c_x = gesuchte Konzentration der Probe in mg/l

c_{20} = Konzentration des Standards (20 mg/l)

l_x = Peaklänge der jeweiligen Probe in mm

l_{20} = Mittelwert der Peaklänge der zugehörigen Standards (für je 20 Proben wurde aus den zugehörigen Standards ein Mittelwert gebildet, auf den sich die Berechnung der 20 Proben bezog).

Berechnung der Kreatininkonzentration

Bei der Kreatininanalyse ist Probe 1 und 21 die Standardlösung (Konzentration = 100 mg %), die zur Berechnung der zugehörigen Proben benutzt wird. Jede 10. Probe läuft wieder als Nullprobe mit. Kreatinin wird gemessen als Transmission. Für die Berechnung gilt:

$T(100) = 200$ mm (= maximale Peakhöhe). Die gesuchte Kreatininkonzentration berechnet sich wie folgt:

$$\frac{(200 - l_x)}{200} = T_x; \quad \frac{(200 - l_{Std})}{200} = T_{Std};$$

Umrechnung der T-Werte mit Hilfe einer Tabelle: $T_x \rightarrow E_x$

$$c_x = \frac{E_x}{E_{Std}} \times c_{Std};$$

c_x = gesuchte Konzentration der Probe in mg %

c_{Std} = Konzentration des Standards = 100 mg %

l_x = Peaklänge der jeweiligen Probe in mm

l_{Std} = Peaklänge des Standards in mm

T_x = Transmissionswert für x

E_x = $-\lg T_x$

T_{Std} = Transmissionswert für den Standard

E_{Std} = $-\lg T_{Std}$

D) AUSWERTUNG UND DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Zur Auswertung wurden alle im Versuch gewonnenen Meßdaten schematisch nach folgenden Gesichtspunkten geordnet:

Ozon - Kontrollversuch

Meßgröße

Versuchspersonen

Zeitpunkt

Für die statistische Analyse wurden sie auf Lochkarten übertragen und im Leibniz - Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften weiterverarbeitet.

I. Errechnung von Gruppendurchschnittswerten

Um einen ersten Überblick über die Ergebnisse zu gewinnen, wurden die Daten der sechs Versuchspersonen für jeden Kontrollwert eines Versuches gemittelt und dazu die Standardabweichung und der mittlere Fehler des Mittelwerts bestimmt.

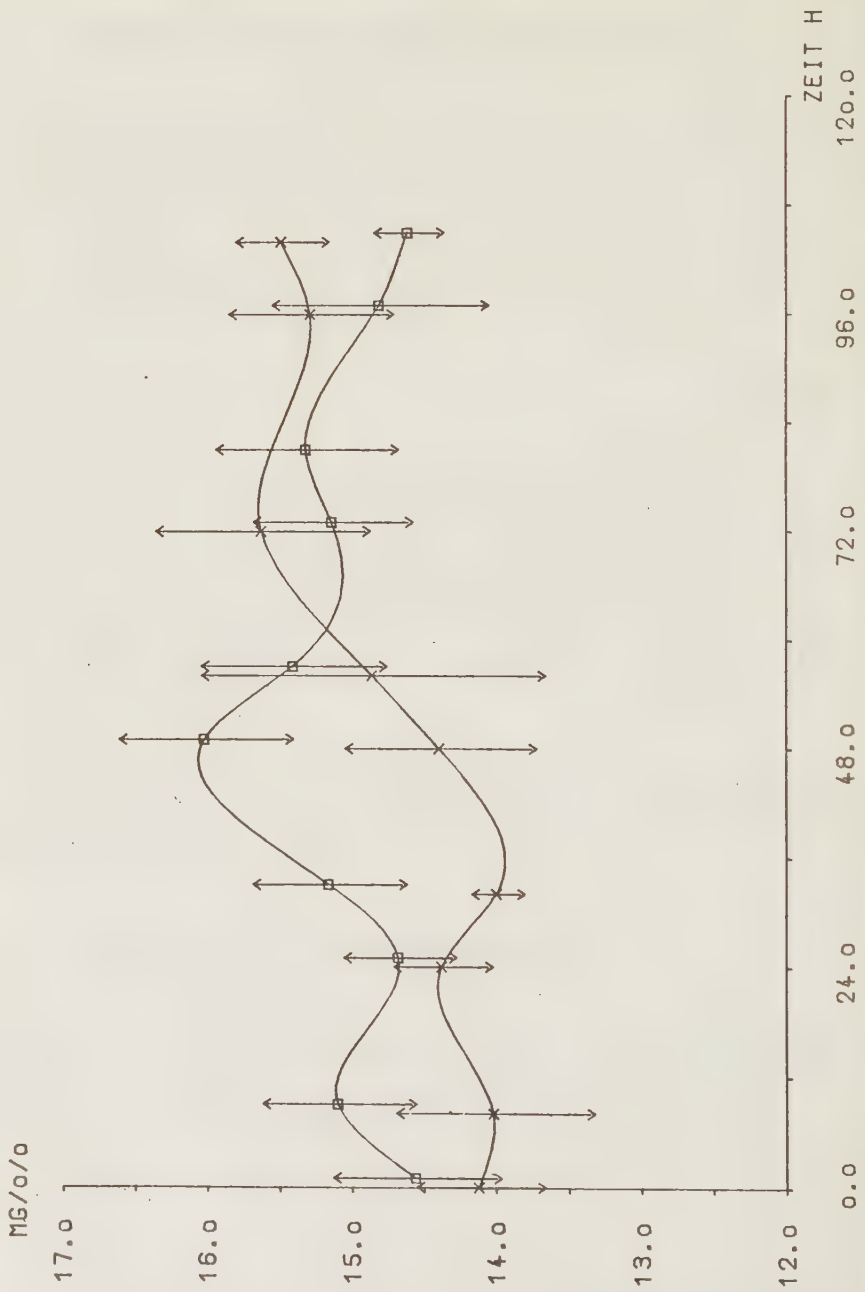
II. Graphische Darstellung der Zeitreihen der Gruppendurchschnittswerte für jede Meßgröße

Folgende Abbildungen zeigen die Ergebnisse der durchgeführten Meßreihen im Ozon- und Kontrollversuch, dargestellt als Mittelwerte der sechs Versuchspersonen mit den dazu gehörenden mittleren Abweichungen (Streupfeile). Das Symbol $\square$ veranschaulicht die Mittelwerte aus dem Ozon-Versuch, während das Symbol $\times$, in der Zeitachse der Übersicht halber etwas versetzt eingetragen, die Mittelwerte aus dem Kontrollversuch darstellt.

Abbildung

- | | |
|----|---|
| 7 | Hämoglobingehalt im Blut |
| 8 | Hämatokrit |
| 9 | Erythrozytenzahl im Blut |
| 10 | Kaliumkonzentration im Serum |
| 11 | Calciumkonzentration im Serum |
| 12 | Natriumkonzentration im Serum |
| 13 | HMMS - Menge / Zeit im Urin |
| 14 | Quotient aus HMMS / und Kreatininkonzentration im Urin. |

Abbildung 7 HB-VERTE MIT/OHNE OZON



HAEMATOKRIT-WERTE

Abbildung 8

VOL/o

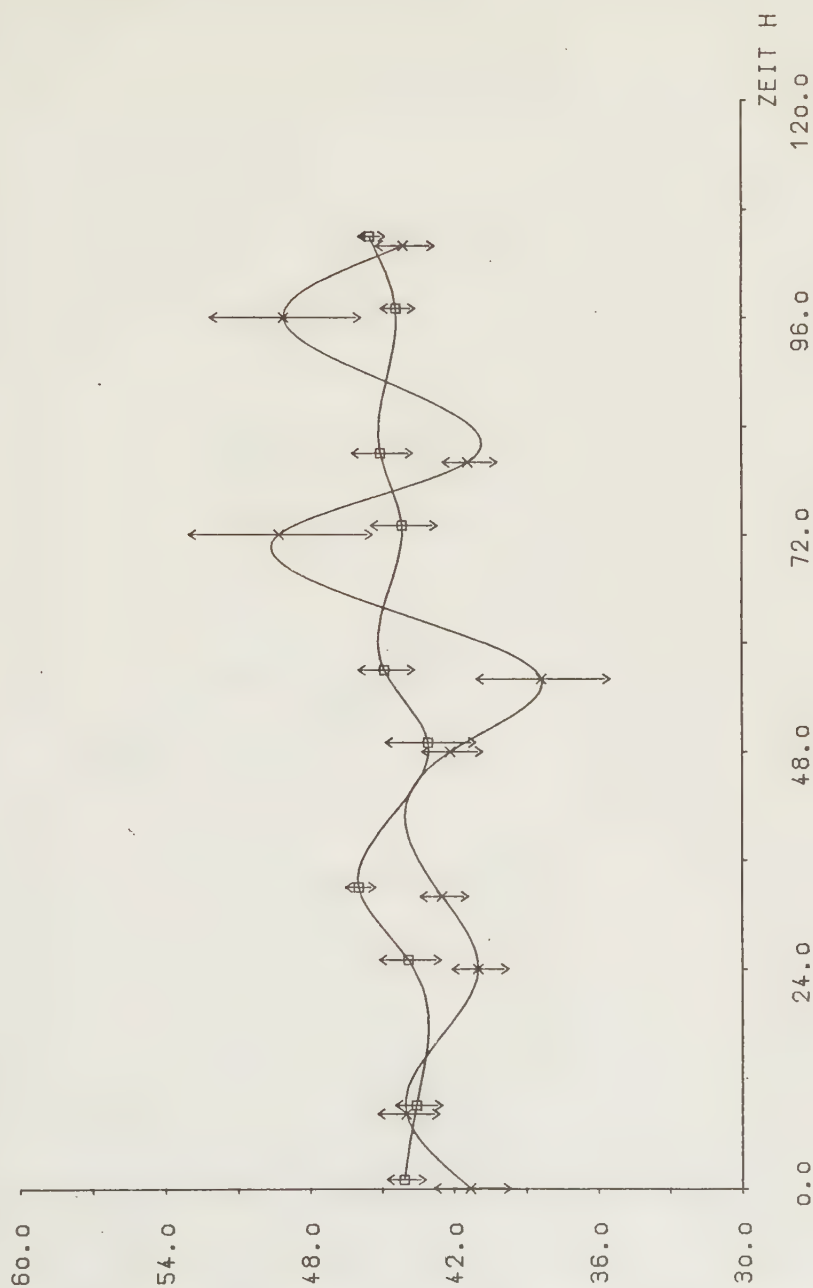
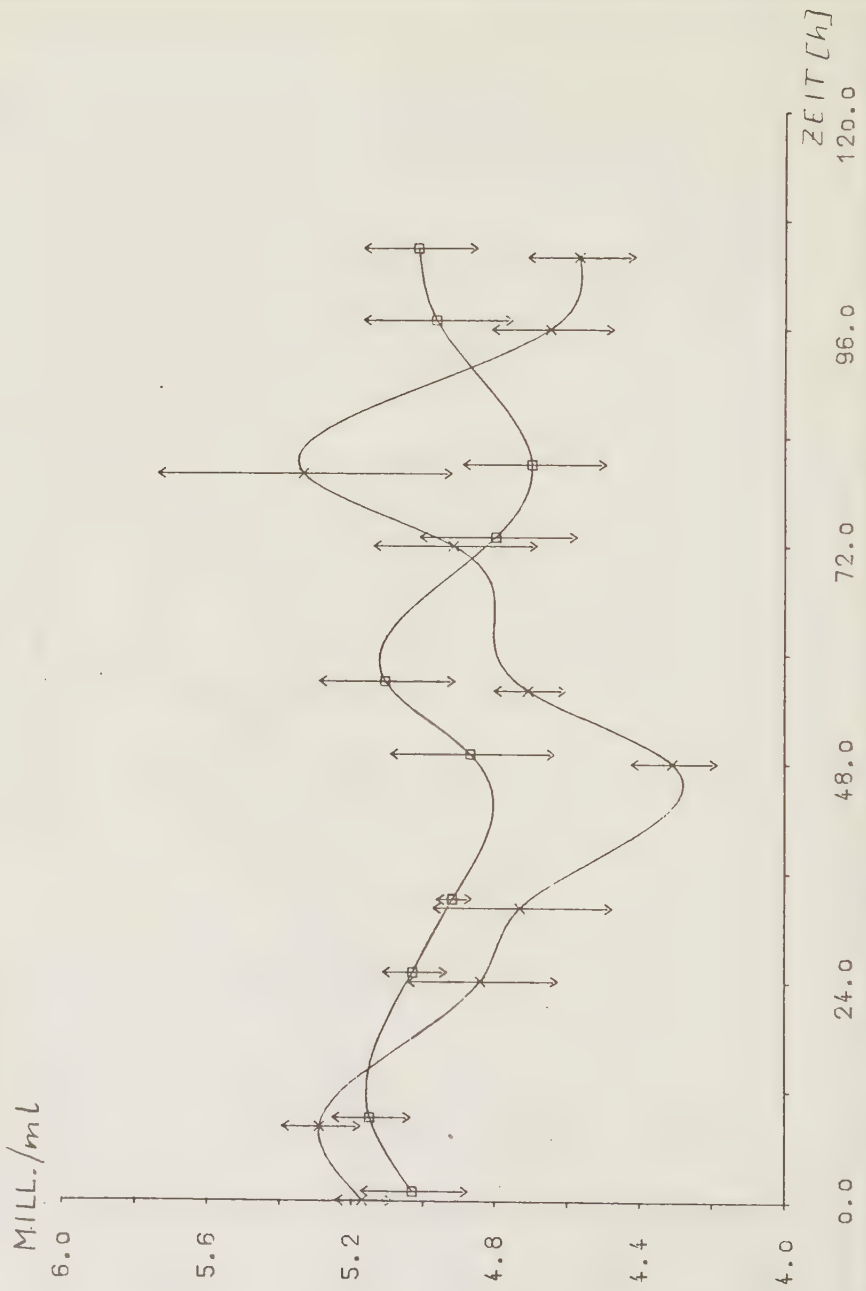


Abbildung 9 ERYTHROZYTENWERTE MIT/ OHNE OZON



K-WERTE MIT/OHNE OZON

Abbildung 10

MVAL/L

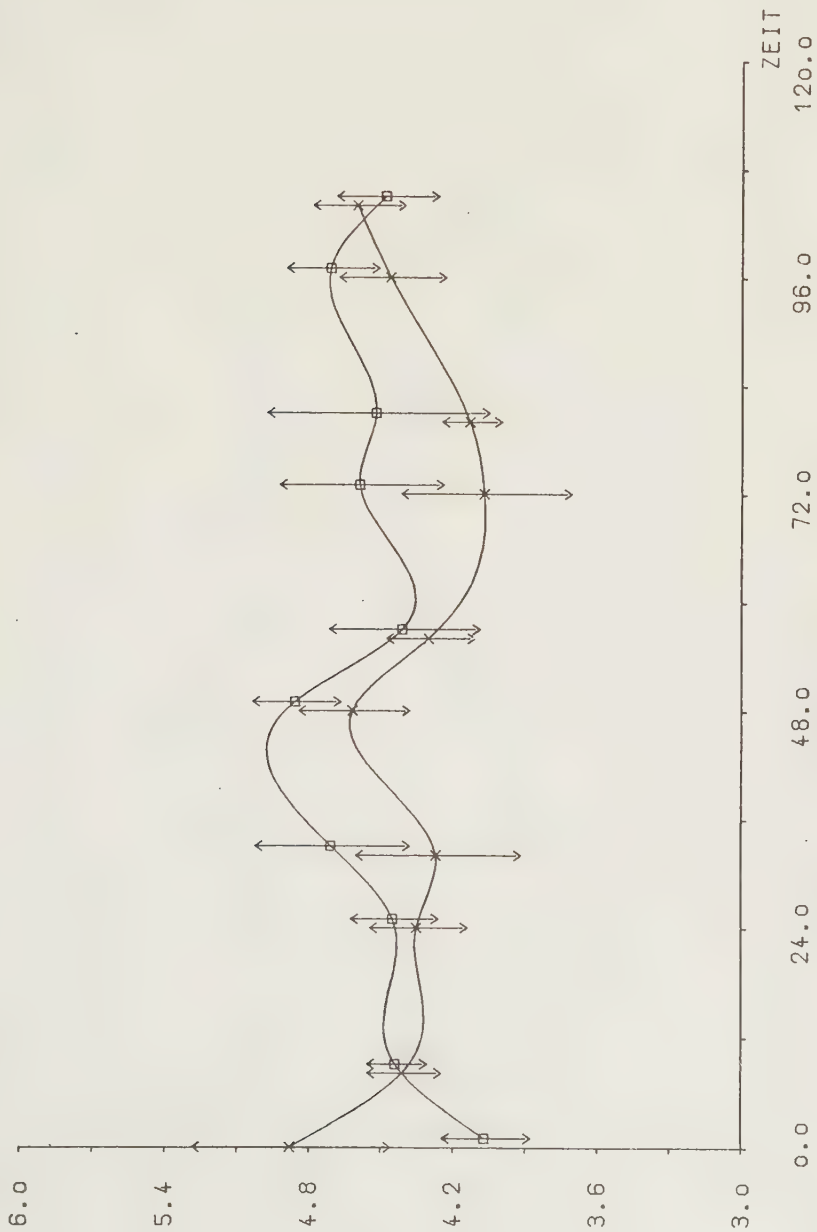


Abbildung 11

CA-WERTE MIT/OHNE OZON

MVAL/L

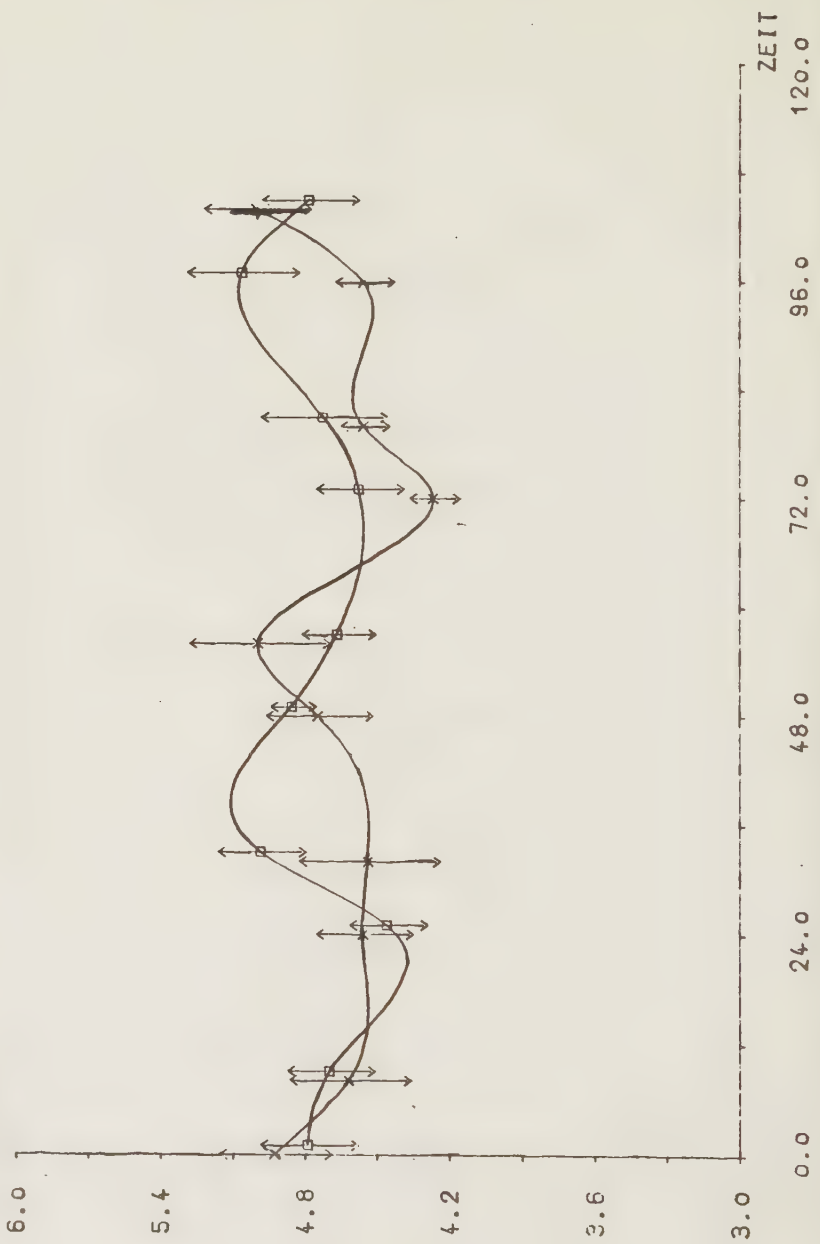


Abbildung 12 NA-VERTE MIT/OHNE OZON

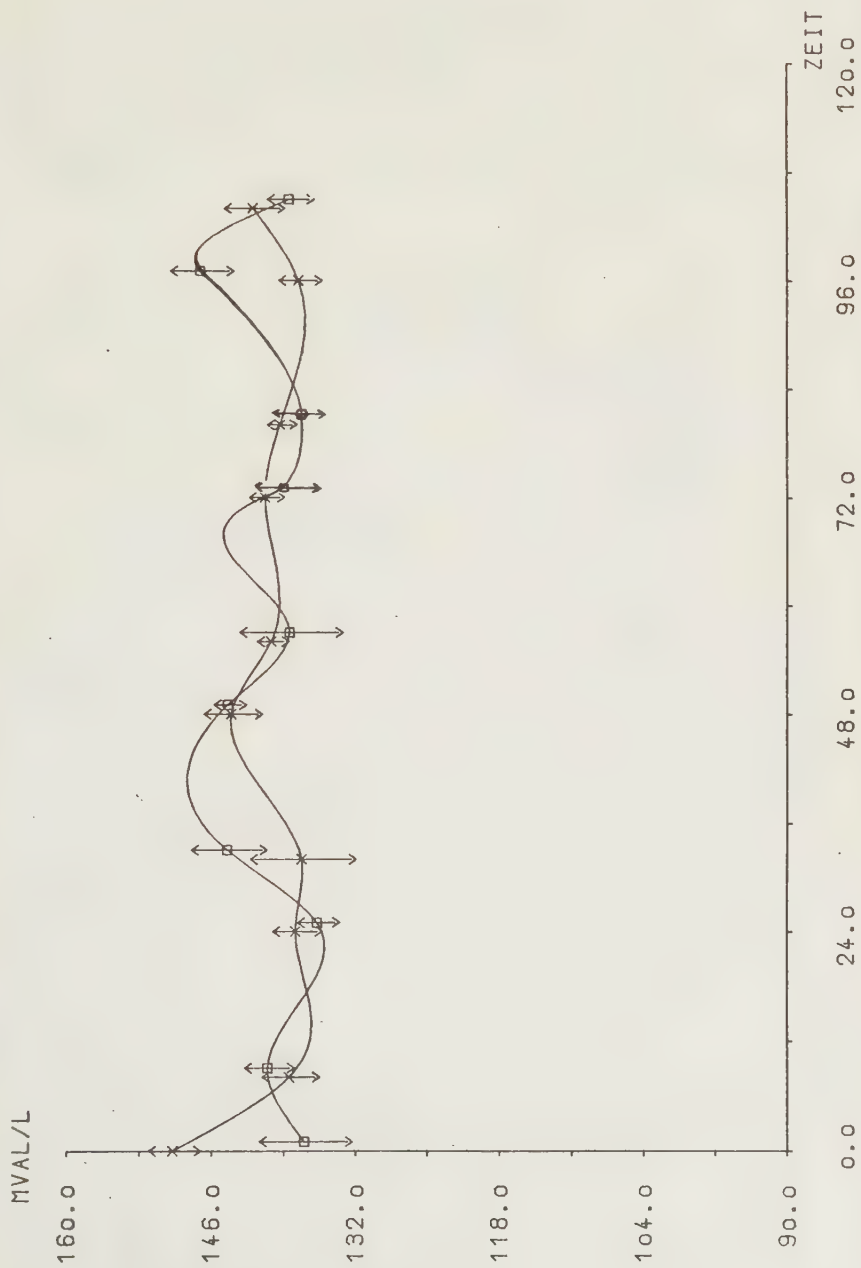
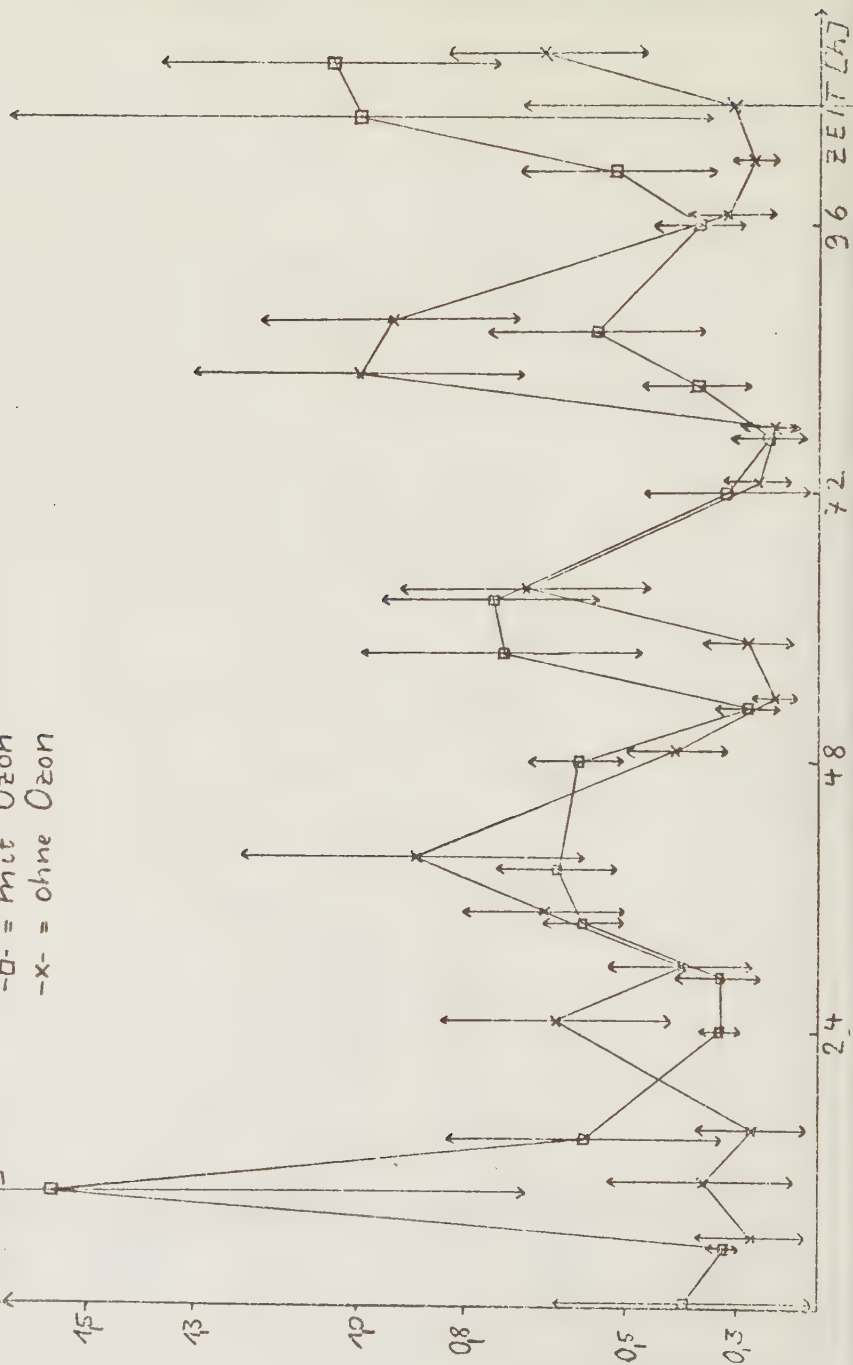
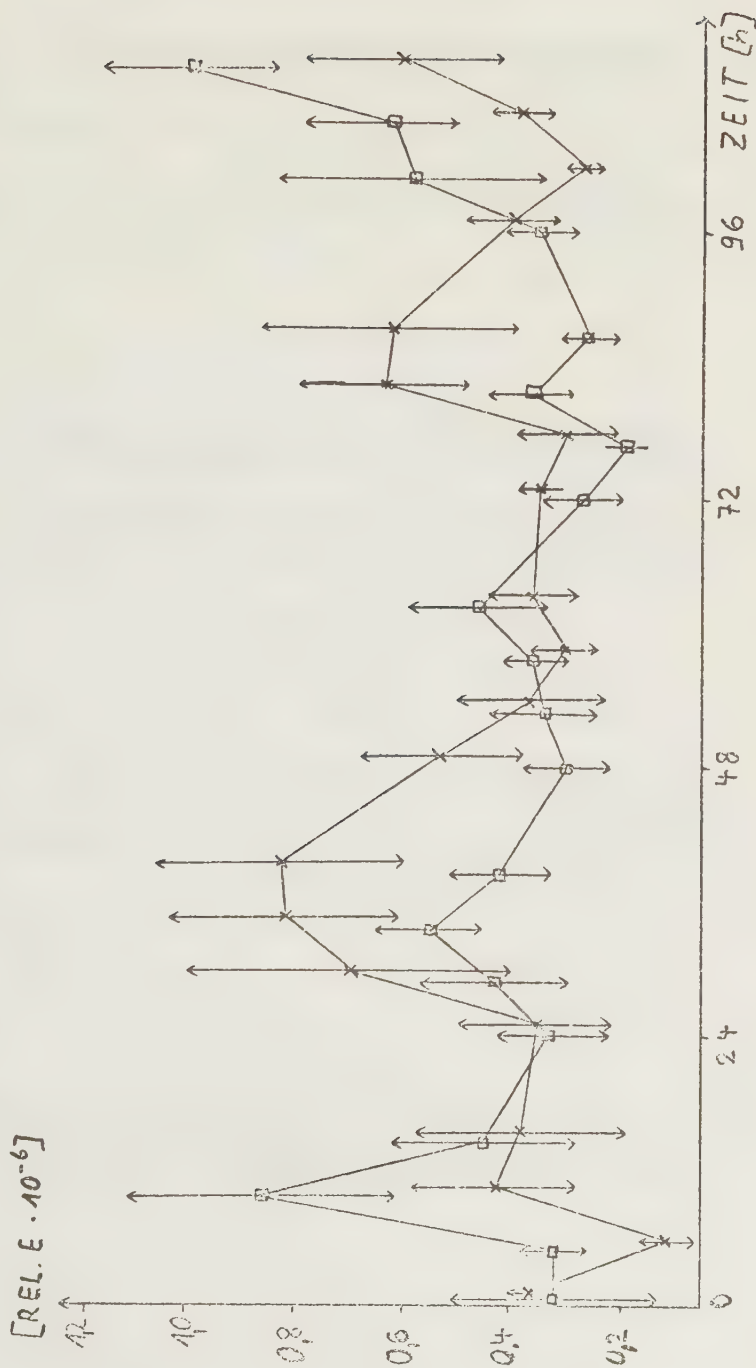


Abbildung 13

HMMS [10^{-3} mg/min]

-□- = mit Ozon
 -x- = ohne Ozon

[mg/min · 10^{-3}]

HMMS/KREATININ $\cdot [10^{-6}]$ $\square$ = mit Ozon, x = ohne Ozon

III. Statistische Prüfung der Ergebnisdarstellung

Zur Beurteilung der Ergebnisdarstellung wurden folgende statistische Untersuchungen durchgeführt:

An Hand des F-Tests wurden zunächst die Varianzen der Gruppendurchschnitte

$$(F = \frac{S_1^2}{S_2^2})$$

aus den Versuchen ohne bzw. mit Ozon daraufhin geprüft, ob sie mit der Nullhypothese $G_1 = G_2$ vereinbar sind.

Wenn $\alpha_F > 0,05$, genügt zur weiteren Signifikanzprüfung der aus den gepoolten Varianzen von Ozon- und Kontrollversuch errechnete t_p - Test

$$(t_p = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{SAQ}})$$

und die dazugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit α_{tp} . Eine Beurteilung für den Fall ungleicher Varianzen ($\alpha_F < 0,05$) erlaubt der t_s -Wert. Er wird aus den separaten Standardabweichungen des Ozon- und Kontrollversuch errechnet:

$$t_s = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{S_1^2 + S_2^2}}$$

Für die Beurteilung der Vergleiche zwischen zusammengehörigen Wertepaaren aus Kontroll- und Ozonversuch wurde eine Signifikanzschranke $\alpha_{ts} < 0,05$ zugrundegelegt. Im Durchschnitt kann

also jeder 20. nach diesem Kriterium als signifikant gekennzeichnete Unterschied auch zufällig zustande gekommen sein.

In den Tabellen 1 - 8 entspricht:

$\bar{x}$ = Mittelwert aus 2 - 6 Versuchspersonen für jeden Zeitpunkt, an dem, je nach Versuchsreihe, Kontrollmessungen durchgeführt wurden.

$s_{\bar{x}}$ = der einfache mittlere Fehler des zugehörigen Mittelwertes

n = Anzahl der Probanden, aus denen der Durchschnitt $\bar{x}$ gebildet wurde.

Ozon- und Kontrollwerte sind einander gegenübergestellt. In der Reihe der statistischen Prüfungen werden nacheinander aufgeführt:

F-Test und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit für ein fälschliches Ablehnen der Nullhypothese $G_1 = G_2$;

t_p -Test und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit;

t_s -Test und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit;

Q = Quotient aus dem Streuungsanteil der Personenunterschiede (siehe Abschnitt VI);

Die in den Tabellen angegebenen Werte sind aufgerundet; für statistische Zwecke wurden jedoch sämtliche vom Rechenprogramm ermittelten Stellen hinter dem Komma berücksichtigt.

Tabelle

1	Hämoglobingehalt im Blut
2	Hämatokrit
3	Erythrozytenzahl im Blut
4	Kaliumkonzentration im Serum
5	Kalziumkonzentration im Serum
6	Natriumkonzentration im Serum
7	HMMS-Menge/min. im Urin
8	Quotient aus HMMS- und Kreatininkonzentration im Urin

Messgrösse: Hämoglobin (mg%)

Expos.- dauer(h)	ohne Ozon		mit Ozon		statistische Prüfung								
	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	n	P - Wert	α_P	t_{P-} Wert	α_{t_P}	t_{s-} Wert	α_{t_s}	$t_s \times \bar{Q}$
0	14,1	0,42	4	14,6	0,50	5	2,24	0,53	0,59	0,57	0,62	0,56	
3	14,0	0,66	6	15,1	0,51	5	1,96	0,53	1,26	0,24	1,30	0,23	
24	14,4	0,32	6	14,7	0,37	5	2,55	0,33	-0,29	0,78	-0,27	0,80	
32	14,0	0,16	4	15,2	0,51	6	12,4	0,07	-1,83	0,11	-2,04	0,11	
48	14,9	0,53	5	16,2	0,66	5	1,57	0,67	1,61	0,15	1,61	0,15	
56	14,9	1,17	4	15,5	0,76	5	1,92	0,54	0,47	0,66	0,45	0,67	
72	15,0	1,03	5	15,2	0,53	6	1,43	0,71	0,20	0,85	0,20	0,83	
80			0	15,4	0,60	6							
96	15,3	0,44	6	14,9	0,50	6	1,77	0,55	-0,58	0,57	-0,58	0,57	
104	15,3	0,35	6	14,7	0,18	5	4,42	0,18	-1,35	0,21	-1,44	0,19	
Q		1,25					1,02						
Q													

Tabelle 3

Messgrößen: Erythrozyten (Mill./mm³)

Expos.- dauer(h)	ohne Ozon		mit Ozon		statistische Prüfung						$t_s \times Q$
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	α_F	t_p^- Wert	α_{t_p}	t_s^- Wert	α_{t_s}		
0	5,17 0,07	6	5,03 0,14	6	4,33	-0,91	0,39	-0,91	0,39		
8	5,30 0,10	6	5,16 0,10	6	1,04	-1,02	0,33	-1,02	0,34		
24	4,85 0,20	6	5,03 0,08	6	2,12	-0,78	0,45	-0,78	0,46		
32	4,73 0,24	6	4,92 0,04	6	29,72	0,00	0,79	0,45	0,46		
48	4,40 0,06	5	5,04 0,16	5	8,04	0,07	3,83	3,83	0,02		
56	4,71 0,09	5	5,16 0,23	4	4,54	0,18	1,98	1,83	0,14		
72	4,73 0,28	6	4,68 0,25	6	1,30	0,78	-0,14	-0,14	0,89		
80	5,67 0,33	3	4,72 0,20	6	1,44	0,64	-2,64	-2,46	0,09	-3,16	
96	4,70 13,9	6	4,93 0,17	6	1,44	0,70	1,08	1,08	0,31		
104	4,54 11,7	6	4,99 0,13	6	1,23	0,83	2,62	2,62	0,03		
Q	1,37		1,23								
Q		1,28									

Messgrösse: Kalium (mval)

Expos.- dauer(n)	Ohne Ozon		mit Ozon		Statistische Prüfung					
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	σ_F	t_p^- Wert	δt_p	t_g^- Wert	δt_g	$t_g \times Q$
0	4,82 0,33	6	4,07 0,17	5	4,52	-1,90	0,09	-2,02	0,08	2,20
8	4,41 0,14	6	4,44 0,11	5	1,94	0,16	0,87	0,17	0,87	
24	4,35 0,19	6	4,45 0,17	6	1,25	0,81	0,39	0,39	0,70	
32	4,27 0,33	6	4,71 0,31	6	1,13	0,89	0,97	0,35	0,97	0,36
48	4,62 0,22	6	4,86 0,17	6	1,68	0,59	0,86	0,41	0,86	0,41
56	4,30 0,17	6	4,41 0,30	6	3,11	0,24	0,32	0,76	0,32	0,76
72	4,07 0,34	6	4,59 0,33	6	1,06	0,95	1,10	0,30	1,10	0,30
80	4,13 0,11	6	4,52 0,45	4	11,16	0,02	1,02	0,34	0,84	0,46
96	4,46 0,21	6	4,71 0,18	6	1,36	0,74	0,90	0,39	0,90	0,39
104	4,46 0,18	6	4,48 0,20	6	1,24	0,82	-0,45	0,67	-0,45	0,67
Q	1,15		1,08							
$\bar{Q}$			1,09							

Kalzium (mval)

Expos.- dauer(a)	ohne Ozon		mit Ozon		statistische Prüfung							
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$ - Wert	α_F	t_{p-} Wert	α_{tp}	t_{s-} Wert	α_{t_s}	$t_s \times \bar{Q}$	
0	4,90	0,18	6	4,73 0,17 6	1,12	0,90	-0,73	0,48	-0,73	0,49		
8	4,62	0,24	5	4,70 0,17 6	1,66	0,59	0,20	0,79	0,27	0,79		
24	4,56	0,19	6	4,46 0,15 6	1,60	0,62	-0,41	0,69	-0,41	0,69		
32	4,54	0,28	6	4,99 0,17 6	2,71	0,30	1,37	0,20	1,37	0,21		
48	4,75	0,21	6	4,86 0,08 6	6,89	0,05	0,49	0,64	0,49	0,64		
56	5,00	0,28	6	4,67 0,14 6	4,00	0,15	-1,05	0,32	-1,05	0,33		
72	4,27	0,09	6	4,58 0,17 6	3,57	0,19	1,61	0,14	1,61	0,15		
80	4,56	0,09	6	4,72 0,25 5	6,43	0,07	0,65	0,53	0,60	0,57		
96	4,56	0,11	6	5,07 0,22 6	4,00	0,15	2,07	0,07	2,07	0,08	2,38	
104	5,01	0,21	6	4,78 0,20 6	1,22	0,83	-0,78	0,46	-0,78	0,46		
Q	1,23		1,11									
Q			1,15									

Tabelle 6

Messgrößen: Natrium (mval)

Expos.- dauer(h)	ohne Ozon		mit Ozon		statistische Prüfung						
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	n	F- Wert	α_F	t_p^- Wert	α_{t_p}	t_g^- Wert	α_{t_g}	$t_g \times Q$
0	146,2 3,95	6	136,5 3,47	6	1,30	0,73	-1,35	0,09	-1,85	0,10	2,28
8	138,5 2,47	6	140,6 2,10	6	1,38	0,73	0,65	0,53	0,65	0,54	
24	137,9 2,08	6	135,9 1,72	6	1,45	0,70	-0,77	0,46	-0,77	0,46	
32	141,8 1,50	6	144,5 3,36	6	4,99	0,10	0,75	0,47	0,75	0,48	
48	144,2 2,51	6	144,4 1,26	6	3,97	0,16	0,11	0,92	0,11	0,92	
56	140,3 1,20	6	138,5 4,70	6	15,34	0,01	-0,37	0,72	-0,37	0,73	
72	140,9 1,41	6	138,8 2,90	6	4,09	0,15	-0,65	0,53	-0,65	0,54	
80	139,4 1,13	6	137,2 3,46	5	7,81	0,05	-0,64	0,54	-0,59	0,59	
96	137,6 4,38	6	147,1 2,76	6	2,38	0,36	2,90	0,02	2,90	0,02	
104	142,0 2,63	6	138,5 1,94	6	1,84	0,52	-1,08	0,30	-1,08	0,31	
Q	1,16		1,35								
Q		1,23									

Tabelle 7

Messergebnisse: HMWS (10^{-3} mg/min)

Expos.- dauer(h)	ohne Ozon			mit Ozon			statistische Prüfung								
	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{P}$ - Wert	α_F	t_p^- Wert	α_{t_p}	t_s^- Wert	α_{t_s}	$t_s \times \bar{Q}$
0	3,00	1,84	2		4,03	2,33	2		1,60	0,85			1,34	0,41	
3	1,68	1,14	2		3,32	0,37	5		3,80	0,25	-1,80	0,12	-1,36	0,40	
7	2,98	0,87	4		17,70	0,38	5		4,20	0,20	-16,77	0,00	-15,49	0,00	
10	3,89	1,81	5		3,35	0,88	5		4,23	0,19	0,26	0,80	0,26	0,80	
24	3,91	1,22	4		3,17	0,44	5		6,15	0,11	0,62	0,55	0,57	0,61	
27	6,03	2,27	5		3,77	0,97	5		5,48	0,13	0,93	0,38	0,93	0,40	
31	6,49	1,80	5		5,42	0,78	5		5,32	0,13	0,55	0,60	0,55	0,61	
34	8,25	3,32	5		5,89	1,34	5		6,14	0,11	0,60	0,53	0,66	0,54	
48	5,08	0,98	5		3,25	0,71	5		1,90	0,55	1,51	0,17	1,51	0,17	
51	3,09	0,95	5		3,12	0,51	5		3,47	0,26	-0,03	0,98	-0,03	0,98	

11

[illegible]

Tabelle 8

Messgrößen: HMMS/Kreatinin x (10^{-6})

Expos.- dauer(h)	ohne Ozon			mit Ozon			statistische Prüfung								
	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	F_{wert}	α_F	t_p^- Wert	α_{t_p}	t_s^- Wert	α_{t_s}	$t_s \times Q$
0	3,60	0,30		2	3,20	1,90		2	0,11	0,20	0,21	0,86	0,21	0,87	
3	1,10	0,50		2	3,20	0,70		5	1,90	0,65	-1,75	0,14	-2,44	0,07	2,88
7	4,30	1,60		4	3,60	2,50		5	3,05	0,39	-1,36	0,22	-1,45	0,20	
10	3,80	1,80		5	4,50	1,70		5	1,12	0,91	-0,28	0,79	-0,28	0,79	
24	3,50	1,40		4	3,30	0,90		5	1,94	0,53	0,13	0,90	0,12	0,91	
27	7,00	3,00		5	3,30	1,50		5	4,00	0,21	0,81	0,44	0,81	0,46	
31	8,20	2,10		5	3,50	1,00		5	4,41	0,18	1,16	0,28	1,16	0,23	
34	8,30	2,40		5	3,20	0,90		5	7,11	0,08	1,60	0,15	1,60	0,17	
48	5,30	1,50		5	3,00	0,70		5	4,59	0,17	1,39	0,20	1,39	0,22	
51	3,70	1,30		5	3,40	1,00		5	1,69	0,62	0,18	0,86	0,18	0,86	

Messgrösse: HMMS/Kreatinin x (10⁻⁶)

Expos.- dauer(h)	ohne Ozon		mit Ozon		statistische Prüfung						
	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	n	$\bar{x} \pm s\bar{x}$	n	F_{Wert}	α_F	t_p^- Wert	α_{t_p}	t_s^- Wert	α_{t_s}	$t_s \times Q$
55	3,00 0,60	5	3,60 0,60	4	1,13	0,95	-0,74	0,48	-0,75	0,48	
58	3,60 0,80	5	4,60 1,30	5	2,64	0,37	-0,66	0,53	-0,66	0,54	
72	3,50 0,30	5	2,70 0,70	5	3,44	0,13	1,05	0,32	1,05	0,34	
75	3,00 0,90	5	1,90 0,40	5	5,06	1,15	1,12	0,30	1,12	0,32	
79	6,40 1,60	5	3,70 0,80	5	4,00	2,08	1,51	0,17	1,51	0,19	
82	6,20 2,30	5	2,70 0,40	5	3,06	0,01	1,50	0,17	1,50	0,21	
96	4,00 0,80	5	3,50 0,60	5	1,78	0,60	0,50	0,63	0,50	0,63	
99	2,70 0,30	5	5,90 2,50	5	3,44	0,00	-1,27	0,24	-1,27	0,27	
103	3,90 0,50	5	6,30 1,60	4	3,19	0,70	-1,58	0,16	-1,43	0,25	
106	6,10 1,80	4	10,00 2,60	5	2,61	0,46	-1,17	0,28	-1,23	0,26	
Q	1,09		1,32								
Q			1,18								

IV. Statistische Prüfung des Gesamtmittels von Ozon- und Kontrollwerten jeder Meßgröße

Für jede Meßreihe wurde ein Gesamtmittel von Ozon- und Kontrollversuch errechnet und die gleichen statistischen Untersuchungen wie für die Gruppendurchschnittswerte durchgeführt (siehe Tab. 9):

$$\bar{x} = \frac{\sum^{VP} \sum^t x_{ik}}{n} ;$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum^{VP} \sum^t (\bar{x} - x_{ik})^2}{n(n-1)}} ; \quad n = VP \times t ;$$

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_{\text{mit Ozon}} + \bar{x}_{\text{ohne Ozon}}}{2}$$

MeßgröÙe

Meßgröße	ohne Ozon			mit Ozon			statistische Prüfung						
	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	n	F_{Wert}	α_F	$t_{\text{p-Wert}}$	α_{t_p}	$t_{\text{s-Wert}}$	d_{t_s}	$\bar{x}$
HB (mg%)	14,67	0,41	46	15,12	0,34	56	1,19	0,55	-0,85	0,40	-0,84	0,40	14,89
HK (Vol%)	13,48	1,64	46	14,46	0,64	56	5,29	0,00	-0,59	0,55	-0,55	0,58	43,97
ERY (Mill/ml)	14,85	0,13	55	4,96	0,99	57	1,74	0,04	-0,66	0,51	-0,66	0,51	4,90
Kalium (mval/l)	14,40	0,07	60	4,53	0,08	56	1,00	0,99	-1,24	0,22	-1,24	0,22	4,46
Calcium (")	4,68	0,06	53	4,76	0,06	59	1,44	0,17	-1,02	0,31	-1,02	0,31	4,72
Natrium(")	140,9	0,73	60	140,3	0,98	50	1,43	0,20	0,07	0,95	0,07	0,95	140,6
HMMS(10 $\frac{\text{mg}}{\text{min}}$)	4,69	0,41	91	5,63	0,72	96	3,32	0,00	-0,80	0,43	-0,81	0,42	5,16
HbMS Krea x (10)	4,69	0,37	91	4,44	0,35	95	1,13	0,55	0,34	0,74	0,34	0,74	4,56

V. Gegenüberstellung der Mittelwerte jeder einzelnen Versuchsperson

Zur Ermittlung der durchschnittlichen, individuellen Streuung (innerhalb der Gesamtstreuung) war es notwendig, für jede einzelne Versuchsperson den Mittelwert aus den Messungen jeder Versuchsreihe zu bilden. Tabellen 10, 11, 12, 13 zeigen eine Gegenüberstellung dieser Mittelwerte von Ozon- und Kontrollversuch für jede Versuchsperson und jede Meßgröße.

$$\bar{\bar{x}} = \text{Gesamtmittel einer Versuchsreihe, } \bar{x}_{VP} = \frac{\sum_t x_{VP\ t}}{n}$$

n = Anzahl der Messungen

SD = Standardabweichung der Versuchspersonen untereinander

$$= \sqrt{\frac{\sum_{VP} (\bar{\bar{x}} - \bar{x}_i)^2}{n(n-1)}}$$

VK = Variabilitätskoeffizient, errechnet aus Gesamtmittel und Standardabweichung

PersonenmittelMessgrösse: Hämoglobin (mg%)

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	14,95	9	16,13	10
2	15,66	8	15,63	10
3	15,14	7	15,40	9
4	14,62	9	14,81	10
5	13,81	9	14,19	10
6	13,82	9	14,66	10
SD	0,7408		0,7113	
$\bar{\bar{x}}$	14,67		15,14	
VK	0,050		0,047	

Messgrösse: Hämatokrit (Vol%)

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	44,68	6	45,40	10
2	46,28	6	46,2	10
3	45,08	6	45,65	10
4	42,15	10	44,20	10
5	43,45	10	43,80	10
6	40,70	10	40,45	10
SD	2,0463		2,0844	
$\bar{\bar{x}}$	43,74		44,28	
VK	0,047		0,047	

PersonenmittelMessgrösse: Erythrozyten (Mill/mm³)

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	5,005	10	4,982	10
2	5,187	10	5,222	10
3	4,996	10	5,076	9
4	4,514	9	4,806	10
5	4,582	9	4,913	10
6	4,703	9	4,628	10
SD	0,2695		0,2077	
$\bar{\bar{x}}$	4,831		4,938	
VK	0,056		0,042	

Messgrösse: Kalium (mval)

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	3,93	10	4,29	7
2	4,75	10	4,51	9
3	4,46	10	4,86	10
4	4,34	10	4,44	10
5	4,48	10	4,38	10
6	4,41	10	4,54	10
SD	0,2616		0,2011	
$\bar{\bar{x}}$	4,39		4,52	
VK	0,060		0,044	

PersonenmittelMessgrösse: Kalzium (mval)

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	4,77	10	4,42	10
2	4,61	10	4,91	9
3	5,18	10	4,62	10
4	4,77	9	4,66	10
5	4,43	10	4,79	10
6	4,86	10	4,82	10
SD	0,254		0,175	
$\bar{\bar{x}}$	4,77		4,70	
VK	0,053		0,037	

Messgrösse: Natrium (mval)

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	136,1	10	134,5	10
2	140,9	10	138,3	9
3	141,8	10	144,5	10
4	142,3	10	142,4	10
5	137,8	10	141,5	10
6	143,9	10	146,6	10
SD	2,9426		4,3548	
$\bar{\bar{x}}$	140,4		141,3	
VK	0,021		0,051	

PersonenmittelMessgrösse: HMMS (10^{-3} mg/min)

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	5,56	18	2,58	17
2	7,05	18	5,03	20
3	4,79	17	5,29	20
4	3,72	19	7,32	19
5	4,98	19	7,53	19
6	2,95	19	6,52	19
SD	1,4289		1,8442	
$\bar{\bar{x}}$	4,84		5,71	
VK	0,2950		0,3229	

Messgrösse: HMMS/Kreatinin $\times 10^{-6}$

VP	ohne Ozon		mit Ozon	
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n
1	6,13	18	1,93	17
2	5,15	18	3,01	20
3	4,87	17	4,77	20
4	3,98	19	6,05	19
5	6,60	19	5,89	19
6	3,10	19	5,49	19
SD	1,3023		1,7038	
$\bar{\bar{x}}$	4,97		4,54	
VK	0,262		0,375	

VI. Korrektur der Streubreite in der Ergebnisdarstellung

Die Streuung der zu einzelnen Meßzeiten gehörigen Durchschnittswerte (Streupfeile der Abb. 7-14) enthält Anteile aus den Unterschieden der persönlichen Mittelwerte. Dazu wurde die Gesamtstreuung einer Meßreihe (ermittelt aus den in Tabelle 9 angegebenen Werten für $s_{\bar{x}}$) um den Einfluß der Streuung von Person zu Person (aus den SD-Werten in Tabelle 10 - 13) verringert, und die so erhaltene kleinere Varianz wieder - im Mittel - den einzelnen Zeitpunkten zugeordnet (Berechnungen nach KLEINSCHMIDT, 19).

In Tabelle 14 kann der prozentuelle Streuungsanteil dieser Komponente an der Gesamtstreuung für jede Meßgröße abgelesen werden. Damit soll eine visuelle Abschätzung ermöglicht werden, in wie weit sich bei Berücksichtigung der personellen Unterschiede eine exaktere Trennung der Meßwerte von Ozon- und Kontrollversuch erwarten läßt.

Tab. 14

Meßgröße Streuungsanteil in % (siehe Text)

	mit Ozon	ohne Ozon
HB	20	2
HK	16	48
ERY	27	19
K	13	7
Ca	19	10
Na	14	26
HMMS	10	20
HMMS/Krea	8	24

VII. Varianzanalytische Berechnung der Einflußfaktoren

Die Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) bei der Berechnung der Haupteffekte wird für den Streuungsanteil, bedingt durch den Unterschied von Versuchsperson zu Versuchsperson, von Meßzeitpunkt zu Meßzeitpunkt, und zwischen den Gesamtdurchschnitten mit und ohne Ozon, in Tabelle 15 angeführt. Zum Vergleich ist für jede Meßgröße auch die Gesamtstreuung angegeben.

Man erkennt, daß durch diesen Ansatz (Tab. 15) nur ein geringer Varianzanteil "erklärt" wird; dennoch lassen sich die Haupteffekte unter sich gut vergleichen (siehe folgenden Abschnitt VIII).

Tab. 15

Haupteffekte	Versuchspersonen		Zeit	Ozon	Gesamt	n
Meßgröße	SAQ	FG	SAQ	FG	SAQ	
HB	24,95	5	408,68	8	3236,76	101
HK	76,92	5	127,28	8	10712,00	104
ERY	28,80	5	3,88	9	359,28	112
K	2,60	5	16,07	8	167,05	116
Ca	2,35	5	9,81	9	118,83	118
Na	690,30	5	2111,31	9	22322,73	117
HMMS	253,25	5	1033,77	17	23961,32	187
HMMS/KREA	214,05	5	969,33	17	8951,04	186

VIII. Vergleich: Ozoneinfluß + Versuchspersoneneinfluß
Ozoneinfluß - Zeiteinfluß

Der Versuchspersoneneinfluß und der Einfluß der tageszeitlichen Veränderungen auf die Meßwerte wurde summarisch erfaßt und zum Vergleich zum gesamten Ozoneinfluß ins Verhältnis gesetzt:

Tab. 16

Vergleich: Ozoneinfluß (SD_{Ozon}^2) - Versuchspersoneneinfluß
 (SD_{VP}^2) innerhalb jeder Meßreihe (F)

Meßgröße	$SD_{\text{(Ozon)}}^2$	$SD_{\text{(VP)}}^2$	F	FG
HB	6,83	4,99	1,369	1; 5
HK	24,13	38,46	0,627	1; 5
ERY	0,34	5,76	0,059	1; 5
K	0,49	0,52	0,939	1; 5
Ca	0,19	0,47	0,401	1; 5
Na	10,71	138,06	0,078	1; 5
HMMS	41,28	50,65	0,815	1; 5
HMMS/KREA	2,91	42,81	0,068	1; 5

Tab. 17

Vergleich: Ozoneinfluß (SD_{Ozon}^2) - Zeiteinfluß (SD_{MP}^2) innerhalb jeder Meßreihe (F)

Meßgröße	SD_{Ozon}^2	$SD_{\text{Meßzeitpunkt}}^2$	F	FG
HB	6,83	48,08	0,142	1; 8
HK	24,13	15,91	1,516	1; 8
ERY	0,34	0,43	0,789	1; 9
K	0,49	1,89	0,260	1; 8
Ca	0,19	1,09	0,173	1; 9
Na	10,71	234,59	0,046	1; 9
HMMS	41,28	60,81	0,679	1; 17
HMMS/KREA	2,91	55,39	0,053	1; 17

Für keinen der F-Werte wurde im F-Test die Signifikanzgrenze $\alpha \leq 0,05$ überschritten.

Weitere Erläuterungen zu diesen Tabellen (16, 17) werden im Abschnitt E II "Beurteilung der Ergebnisse" gegeben.

E) DISKUSSION

I. Problematik und Fehlerquellen

Bevor Vergleiche zwischen den ermittelten Analysen-Ergebnissen angestellt werden, sollen Problematik und Fehlermöglichkeiten erläutert werden.

1. Blutentnahme und Materialgewinnung (Urin)

Für die Blut- und Serumanalysen wurde Venenblut mit Spritze und Injektionsnadeln (Nr. 1) aus der Cubitalvene entnommen. Daß für die relativ häufige Elektrolytbestimmung kein Venenfließblut verwendet wurde (es hätte für die Probanden eine zu große Belästigung dargestellt), ist zwar für Absolutwerte, nicht aber für zu vergleichende Ergebnisse zwischen Ozon- und Kontrollversuch erheblich. Die Blutproben wurden sehr sorgfältig behandelt (Vermeiden von mechanischer Erschütterung, von Temperaturgefälle durch Kühltisch oder Sonneneinstrahlung, Quetschung durch die Spritze), um so eine Hämolyse zu verhindern. Die Urinproben wurden zur vorgegebenen Zeit von den Probanden abgeliefert und das zugehörige Volumen notiert. Eine Blasenentleerung nur zu den gewünschten Zeitpunkten 8^h, 11^h, 15^h und 18^h, wie es theoretisch vorgesehen war, konnte in der Praxis von den Versuchspersonen nicht immer eingehalten werden, was manchesmal zu Zeitdifferenzen zwischen den tatsächlichen und den geplanten und zum Vergleich benutzten Abgabezeiten der Urinproben führte. Dieser Fehler kann durch die Ermittlung der Kreatininkonzentration berücksichtigt und durch die Quotientenbildung HMMS/Kreatinin gemindert werden.

2. Meßmethoden

a) Blutwerte

Stichprobenweise durchgeführte Mehrfachbestimmungen bei den Blutmeßgrößen ergaben geringe Abweichungen der Meßergebnisse zwischen den Doppelbestimmungen (s. WEGELE, 33). Nach MERCK (21) liegt der Variationskoeffizient für die Serumelektrolytbestimmung mit dem sehr empfindlichen Flammenphotometer (es erfordert die Eichung des Geräts nach jeder Probenmessung) bei 1 - 2 %.

b) Urinwerte

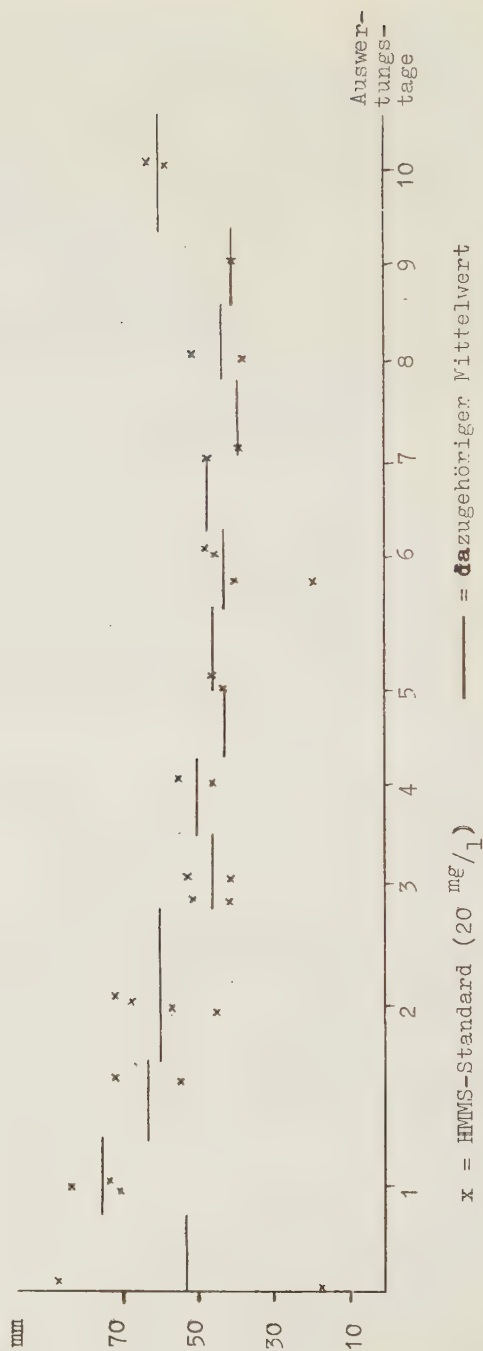
Die Bestimmung der HMMS- und Kreatininkonzentration im Urin beruht auf autoanalytischen Verfahren. Die parallel-laufende Kreatininbestimmung wurde zur Berechnung einer normierten HMMS-Ausscheidung durchgeführt. Nach GUNZELMANN (12) zeichnet sich die verwendete Methode zur HMMS-Bestimmung durch gute Spezifität (lediglich konstante Verfälschung durch die Vanillin-Mandelsäure) und Reproduzierbarkeit aus.

Bei der Kontrolle der zeitlichen Konstanz erhält man das folgende Diagramm (Abb. 15).

Abbildung 15

Darstellung der HMMS- Standardkonzentrationsmessung
des HMMS- Analysators in mm, in der zeitlichen Reihenfolge ihrer Analyse.

Standardkonzentration = 20 mg/l;



Diese Abbildung zeigt eine kontinuierliche Abnahme der Standardkonzentrationsmeßwerte des HMMS-Analysators, bedingt durch die kleiner werdende Extraktionsausbeute. Die Querstriche bedeuten jeweils die Mittelwerte (der zugehörigen Standards), auf die bei der Konzentrationsberechnung Bezug genommen wurde. Da der erste und der letzte Standardmittelwert sich nicht in das kontinuierlich abnehmende Extraktionskurvenbild, das man erwarten würde, einordnen lassen, wurden diejenigen Werte, die mit diesen Mittelwerten berechnet wurden (Versuchsperson 1 im Kontrollversuch, Versuchsperson 6 im Ozonversuch) in der Darstellung des Zeitverlaufes (Abb. 13, 14) bei der Personenmittelwertbildung herausgelassen. Nimmt man die Streuung der Standardmessungen bei der HMMS-Bestimmung als Maßstab, so erhält man eine methodische Fehlerbreite von ca 10 % (KLEINSCHMIDT, 19).

3. Individuelle Unterschiede

Ein weiterer wichtiger Parameter bei der Untersuchung der Streubreite der einzelnen Meßwerte stellt der Unterschied zwischen den Personen dar. Wohl achteten wir bei der Zusammensetzung des Kollektivs auf etwa gleiches Alter und Gesundheitszustand. Es ist jedoch verständlich, daß jeder Mensch auf verschiedene Anforderungen physischer, psychischer oder sozialer Art verschieden je nach Konstitution und Veranlagung reagiert. Dieser Variabilität der Personen wurde mit der Abschätzung des von unterschiedlichen, persönlichen Durchschnitts bewirkten Effektes an den einzelnen Meßterminen Rechnung getragen.

4. Tageszeitliche Schwankungen

Schon bei oberflächlicher Betrachtung der graphischen Darstellung der HMMS-Konzentration kann die tageszeitliche Schwankung

der Katecholaminausscheidung im Urin festgestellt werden. Da die Tageshöchst- bzw. -niedrigstwerte bei jeder Versuchsperson und an jedem Tag nicht exakt zur selben Zeit auftreten, können allein dadurch Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollversuch bewirkt werden (unterschiedliche Mittelwertbildung aus 2 - 6 Versuchspersonen).

5. Reihenfolge der Versuche

Aus organisatorischen Gründen wurde der Reihenfolge nach als erstes der Kontrollversuch, daran anschließend - mit einer Woche Zwischenraum - der Ozonversuch durchgeführt. Es ist anzunehmen, daß die Probanden den Versuch mit einer gewissen Erwartungsspannung begannen, die im Laufe des Experimentes und vor allem während des zweiten Durchgangs fehlte, da die Probanden mit den Versuchsgegebenheiten (Klimakammer, Isolierung, Kollegen) bereits vertraut waren. Diese Gewöhnung dürfte vor allem die Urinwerte beeinflussen.

Bei den HB-, HK- und ERY-Werten, die bereits während des Versuches analysiert wurden, dürfte die in der ersten Woche erworbene Erfahrung und Routine in der Meßwertbestimmung einen kleineren Variationskoeffizient für ihre Bestimmung bewirkt haben.

II. Beurteilung der Ergebnisse

1. Sind die Versuchspersonen untereinander vergleichbar?

Um die Versuchspersonen auf ihre Gleichwertigkeit zu prüfen, bedient man sich am besten des Mittelwertes jedes einzelnen Probanden über den gesamten Zeitablauf einer Meßgröße. Dieser erlaubt einen schnellen Überblick über Größenunterschiede der Meßergebnisse zwischen den einzelnen Versuchspersonen. Diese

Personenmittelwerte sind in Tabelle 10, 11, 12, 13 aufgeführt. Der Variabilitätskoeffizient zeigt deutlich, daß die Streubreite der Versuchspersonen untereinander bei den Urinwerten, im Vergleich zu den Blutwerten, am größten ist. Diese Schwankungsbreite des HMMS, abhängig von vielen Faktoren, muß bei Beurteilung der Ozonwirkung besonders berücksichtigt werden.

Bei den Blutmeßgrößen läßt sich über die Vergleichbarkeit der Probanden untereinander mit Hilfe der Tabellen 10, 11, 12 sagen, daß alle 6 Versuchspersonen nicht allzu sehr voneinander abweichen, so daß die Meßergebnisse für die weitere Analyse geeignet erschienen.

2. Können bei den einzelnen Versuchspersonen Unterschiede zwischen den Ozon- und Kontrollwerten aufgedeckt werden?

Sucht man bei den Personen-Mittelwerten (Tab. 10 - 13) nach einem signifikanten Unterschied zwischen Ozon- und Kontrollversuch, so entdeckt man, daß bei der Meßgröße HB von 6 Versuchspersonen 5 einen erhöhten Mittelwert im Ozonversuch besitzen. Um diese Feststellung zu untermauern bzw. zu entkräften, mag die Erstellung einer Vorzeichentabelle für sämtliche HB-Werte jeder Versuchsperson dienen (siehe Tab. 20). Sie bringt folgendes Ergebnis:

Bei 46 möglichen Vergleichspaaren zeigen 24 einen höheren Ozonwert, 20 einen niedrigeren, und 2 Paare einen identischen Ozon- und Kontrollwert. Das heißt, daß die bei der Personenmittelwertbetrachtung beobachtete Merkmalsänderung (= Erhöhung) für die HB-Werte bei Ozoneinfluß in Wirklichkeit keine überzufällige Verteilung (= signifikante Häufung der höheren Werte im Ozonversuch) erkennen läßt.

Tab. 20

Vorzeichentabelle für PaardifferenzenMeßgröße: Hämoglobin

	VP 1		VP 2		VP 3	
Expos.-zeit	ohne O ₃	mit O ₃	ohne O ₃	mit O ₃	ohne O ₃	mit O ₃
0	----	----	15,0	16,3+	14,1	15,0+
8	12,9	----	14,2	16,6+	16,3	15,8-
24	15,4	14,0-	15,0	14,9-	14,1	16,3+
32	14,4	15,0+	----	17,6	----	14,0
48	15,8	17,6+	16,2	15,8-	15,0	18,0+
56	12,4	18,0+	18,0	16,3-	14,1	14,8+
72	17,1	17,0-	15,6	15,0-	----	16,3
80	----	18,0	----	15,8	----	14,8
96	16,6	14,9-	15,8	14,0-	15,8	13,6-
104	15,0	14,6-	15,5	14,0-	16,6	----

	VP 4		VP 5		VP 6	
Expos.-zeit	ohne O ₃	mit O ₃	ohne O ₃	mit O ₃	ohne O ₃	mit O ₃
0	13,0	14,6+	----	12,9	14,4	14,0-
8	14,7	14,6-	14,4	13,6-	11,6	14,9+
24	14,0	14,0=	13,2	14,9+	14,6	14,0-
32	14,0	15,0+	13,6	14,6+	14,4	14,8+
48	13,4	14,9+	14,0	14,8+	15,0	15,0=
56	15,0	13,6-	----	14,8	13,6	14,0+
72	17,1	14,0-	13,2	13,6+	12,0	15,0+
80	----	14,9	----	13,6	----	15,0
96	14,9	17,6+	13,4	14,0+	15,2	15,0-
104	15,5	14,9-	14,9	15,0+	14,0	14,6+

3. Lassen sich insgesamt Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollversuch bei den einzelnen Meßgrößen zeigen?

Der Mittelwert über sämtliche Messungen einer Meßgröße (Tab. 9) soll einen groben Überblick vermitteln über etwaige Differenzen zwischen Ozonversuch und Kontrolle. Die statistischen Untersuchungen erbringen jedoch für keine Meßreihe ein signifikantes Ergebnis.

4. Bestehen an den einzelnen Meßterminen Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollreihe?

Die Beurteilung an Hand der graphischen Darstellungen (Abb. 7 - 14) und statistischen Untersuchungen (Tab. 1 - 8) erlaubt folgende Wertungen:

a) Blutwerte

In der graphischen Darstellung der Hämoglobinkonzentration ist bei Beginn und zum Schluß der Wert im Ozonversuch unverändert (= 14,64 g%). Dazwischen schwankt die mittlere Konzentrationshöhe ohne Systematik mit einem maximalen Wert am 3. Tag morgens.

Im Gegensatz dazu liegt bei Kontrolle die Hämoglobinkonzentration am letzten Tag 9,1 % über dem Anfangswert. Vom 2. - 4. Tag steigen die Werte kontinuierlich an, überschneiden sich mit denen des Ozonversuches, und bleiben vom 4. Tag an etwa auf diesem Niveau. Eine Tagesperiodik ist nicht zu erkennen.

Die Ausgangswerte Ozon-Kontrollversuch unterscheiden sich um etwa 3,5 %, die Endwerte um 5,9 %, wobei am Versuchsende der Kontrollwert höher liegt, am Anfang ist es umgekehrt, so daß sich daraus keine Tendenz einer Blutveränderung ablesen läßt.

Bei den statistischen Untersuchungen wird ein Unterschied zwischen Ozon- und Kontrollversuch als signifikant bewertet, wenn α_{ts} (Irrtumswahrscheinlichkeit eines einzelnen t_s -Wertes) unter 0,05 liegt. Bei den Hämoglobinwerten wird diese Grenze in keinem Fall unterschritten.

Betrachtet man die Ergebnisdarstellung der Erythrozytenzahl im Blut, so stellt man fest, daß sich die Kurven der Mittelwerte von Ozon- und Kontrollversuch drei Mal überschneiden. Absolut gesehen ist die Schwankungsbreite der Ozonwerte geringer als die der Kontrollwerte, die sowohl das Minimum, als auch das Maximum aufweisen, aber beide noch im Normbereich liegen. Daraus einen Einfluß des Ozon abzuleiten ist nicht möglich.

Nach statistischer Prüfung wird die Signifikanzschranke für 2 Meßpunkte unterschritten, aber nicht, wie aus Vorversuchen erwartet, durch Abnahme der Erythrozytenzahl im Ozonversuch, sondern genau umgekehrt.

Zur Zufälligkeit dieses Ergebnisses s. S. 34.

Die Darstellung der Hämatokritwerte zeigt ein sehr unruhiges Bild vom Zeitverlauf des Kontrollversuches. So beträgt die Differenz des höchsten und niedrigsten Ozonwertes nur 2,9, bei Kontrolle jedoch 10,9 (beides Absolutwerte). Auch kann man bei der Ozongraphik eine klare Tagesperiodik feststellen (die Abendwerte sind immer leicht erhöht, außer am ersten Tag).

Die Statistik zeigt für 2 Messungen von 10 bei Ozoneinfluß eine signifikante Erhöhung gegenüber den Vergleichswerten. Zur Zufälligkeit dieses Ergebnisses siehe S. 34.

Die Hinweise aus früheren Untersuchungen (PHILIPPI, 24) auf eine möglicherweise durch Veränderungen der Blutzusammensetzung erfaßte Wirkung des Ozon auf den Menschen (Abnahme der Erythrozyten), konnten also in diesem Versuch nicht bestätigt werden.

Mit den Elektrolytbestimmungen, die die Versuchsergebnisse von HERRMANN/HEINKE, allerdings bei längerer Expositionsdauer, wie-

derholen sollten (die Autoren beschreiben bei 3-stündiger Ozonexposition einen Ca-Anstieg und K-Abfall bei den Versuchspersonen), konnte keine Ozonwirkung nachgewiesen werden.

Die in diesem Versuch gewonnenen Kalium-Durchschnittswerte zeigen am 1., 3. und 5. Tag eine fallende Tendenz. Die Diskrepanz der "Nullwerte" zeigt, wie schwierig eine Ozonwirkung zu beweisen ist, wenn die Gleichheit der Ausgangswerte durch nicht beeinflussbare Fehlermöglichkeiten nicht immer gegeben ist. Der Verlauf des Mittelteils der Kurven kann in etwa als parallel beschrieben werden, signifikante Unterschiede lassen sich nicht nachweisen. Es liegen zwar bei 8 von 10 Meßzeiten die Ozondurchschnittswerte etwas höher als bei Kontrolle, aber da die Summe der Streubreiten nicht größer ist als die Differenz zwischen den zugehörigen Durchschnitten, und die Absolutwerte sich durchaus im Normbereich befinden, kann man daraus keine Schlüsse auf gerichtete Wirkungen von Ozon ziehen.

Bei den Ca-Werten läßt sich ein zweimaliges Ansteigen unter Ozoneinfluß erkennen, das aber bei Kontrolle ebenfalls vorhanden ist. Beide Kurven zeigen Schwankungen ohne System nach oben und unten. Ein signifikanter Unterschied zwischen Ozon- und Kontrollversuch läßt sich für keinen Zeitpunkt errechnen.

Die Darstellung der Na-Werte zeigt ebenfalls kein einheitliches Bild der Ozon- und Kontrollkurve. Eine abwechselnd steigende und fallende Tendenz kennzeichnen sie. Ein signifikanter Unterschied unter Ozoneinfluß gegenüber dem Kontrollwert zeigt sich nur am vorletzten Zeitpunkt.

b) Urinwerte

In wieweit die Langzeiteinwirkung des Ozon vom menschlichen Körper als Stress empfunden wird, und mit einer Erhöhung des Noradrenalin und des Adrenalin beantwortet, sollte die Bestimmung ihres Abbauproduktes HMMS im Urin zeigen.

Die Normierung der HMMS-Werte durch die gleichzeitige Bestimmung der Kreatininkonzentration war notwendig, um einen Vergleich der Werte zu ermöglichen, da man sich auf die Urinvolumen- und Zeitangaben der Versuchspersonen nicht ausschließlich verlassen wollte.

Wie bereits ausführlich erläutert, spielt bei der Hormonausscheidung die Streuung zwischen den Zeiten und den Versuchspersonen eine erhebliche Rolle. Teilweise ist die Verschiedenheit der Versuchspersonen dabei ja sogar erwünscht, da sie zu einer Verallgemeinerungsfähigkeit der Ergebnisse beiträgt. Trotz der Verschiedenheit ist im Zeitverlauf der graphischen Darstellung der zirkadiane Rhythmus deutlich erkennbar.

Der starke Anstieg der HMMS-Ausscheidung am letzten Tag ist wohl auf die freudige Erwartung des letzten Versuchstages zurückzuführen, die beim Ozonversuch deswegen stärker war, weil dieser Tag den endgültigen Abschluß des Experimentes darstellte.

Zur Differenzierung von Ozon- und Kontrollwerten läßt sich an Hand der graphischen Darstellung von HMMS/Kreatinin folgendes feststellen:

1. Im Durchschnitt liegen die Ozonwerte leicht unter den Kontrollwerten;
2. Die HMMS-Ausscheidung nimmt sowohl im Tagesmaximum als auch im Tagesminimum beim Ozonversuch kontinuierlich ab (ausgenommen der letzte Tag, der aber, wie oben angeführt, eine Ausnahme darstellt und deshalb vernachlässigt werden soll).
3. Die zeitliche Darstellung der Kontrollwerte ergibt größere Schwankungen als die Darstellung der Werte des Ozonversuches.
4. Die Trennung der Ozon- und Vergleichswerte ist zu gering, um einen eindeutigen, statistischen Nachweis für einen Unterschied zu liefern.

Es kann also die Möglichkeit eines Ozoneinflusses auf die hormonelle Situation im menschlichen Körper vermutet, aber nicht

bewiesen werden. Die verminderte HMMS-Ausscheidung im Laufe des Versuches würde auf eine beruhigende Wirkung des Ozon hindeuten.

Jedoch haben der individuelle Personenunterschied, die zeitliche Variabilität und vor allem die zeitliche Reihenfolge der beiden Versuchsdurchgänge als Veränderliche in dieser Meßgröße einen zu großen Anteil, um die Verschiedenheit der beiden Meßkurven mit Sicherheit oder auch mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Ozonwirkung zurückführen zu können.

Weder die graphische Darstellung der HMMS-Menge/Zeit, noch ihre statistischen Untersuchungen, lassen irgendeinen Unterschied zwischen Ozon- und Kontrollversuch erkennen (außer dem 3. Meßwert, der wohl einen Artefakt darstellt, da er in Bezug auf den Gesamtkurvenverlauf völlig aus der Rolle fällt).

Aus den oben genannten Gründen soll der Darstellung des Quotienten von HMMS/Kreatinin der Vorzug gegeben werden, da er die durch Diurese bedingte Ungenauigkeit der Konzentrationsberechnung eliminiert.

5. Vergleich von Versuchspersonenstreuung und zeitlicher Streuung zum Ozoneinfluß

Wie bei der Auswertung beschrieben, wurden zur Differenzierung der durchschnittlichen Streubreite der einzelnen Meßgrößen die Varianzanteile von Personenunterschied und zeitlichen Veränderungen berechnet. Wenn man diese durchschnittlichen Varianzen zum mittleren Ozoneinfluß in Beziehung setzt, ergeben sich die in Tab. 16, 17 aufgeführten Werte. Der errechnete Quotient F müßte dabei größer als 2,2 werden, um einen signifikanten Nachweis einer Ozonwirkung auf die Varianzen zu erbringen. Dieser Grenzwert wird aber in keinem Fall erreicht.

Die Ergebnisse zeigen jedoch deutlich, wie groß der Versuchspersoneneinfluß und der Einfluß der zeitlichen Veränderungen zu veranschlagen ist: Diese Varianzen übersteigen mit wenigen Ausnahmen den Einfluß des Ozons.

Es wird daher die Frage interessant: Was ist durch Ausgliedern der durchschnittlichen Personenstreuung aus der Gesamtstreuung zu erwarten?

6. Verminderung der Gesamtstreuung um den durchschnittlichen Versuchspersoneneinfluß

In Tab. 13 kann, in % ausgedrückt, der mittlere Anteil der Personenstreuung abgelesen werden, um den die durchschnittliche Streuung einer Meßgröße bei jedem Meßtermin verringert werden kann. Diese Berechnung der Teilvarianz Personenunterschied ermöglicht einen visuellen Vergleich, in wieweit sich bei Berücksichtigung der personellen Unterschiede eine exaktere Trennung der Meßwerte von Ozon- und Kontrollversuch zeigen ließe.

Berücksichtigt man die "individuelle Mittellage" jeder Versuchsperson, kann man durch die dadurch zu erwartende Verringerung der Streubreite abschätzen, um wieviel sich der t-Wert vergrößern würde. Dazu wurde aus Q_1 (= mit Ozon) und Q_2 (= ohne Ozon) das geometrische Mittel gebildet ($\bar{Q}$ = Quotient aus dem Streuungsanteil der Personenunterschiede, KLEINSCHMIDT, 19), mit dem die in den Tabellen 1 - 8 angegebenen t-Werte multipliziert wurden.

Für die Beurteilung des Unterschiedes zwischen Ozon- und Kontrollversuch, sowohl im Gesamtzeitverlauf, als auch bei den einzelnen Meßpunkten, bedeutet dies:

Bei der HB-Konzentration bringt eine durchschnittliche Verringerung der Streubreite, in der graphischen Darstellung bei den Ozonwerten um 2 %, den Kontrollwerten um 20 %, kein deutliche-

res Ergebnis im Sinne einer Ozonwirkung.

Ebenso ist zu erwarten, daß auch nach "Korrektur" kein t-Wert die Signifikanzschranke überschreitet.

Bei der Erythrozytenzahl würden sich bei Reduzierung der Streubreite der Ozonkurve um 19 %, bei der Kontrollkurve um 27 % die, ohnehin bereits aufgeführten, signifikant unterschiedlichen 2 Meßpunkte weiter differenzieren; darüber hinaus würde sich nach 80 Versuchsstunden bei spezieller t-Berechnung ein 3. signifikanter Unterschied ergeben.

Da lediglich etwa 1 signifikanter Unterschied bei 20 Vergleichen bei der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit als zufällig gewertet wird (s. Seite 34), lassen 3 signifikante unterschiedliche Werte bei 10 Meßpunkten auf Anheb an einen Ozoneinfluß denken. Die Richtung dieser Abweichungen jedoch zeigt keine Systematik, sondern es sind die Ozonwerte zweimal größer und einmal kleiner als bei Kontrolle, so daß daraus zumindest keine einheitliche Veränderung, bedingt durch Ozon, abgelesen werden kann.

Korrigiert man beim Hämatokrit die Streubreite der Durchschnittswerte, um den angegebenen Faktor $\bar{Q}$, vergrößert sich bei Stunde 0, 24, und 56 der t-Wert so, daß dann bei 5 von 10 Werten die Ozon-Werte signifikant über den Kontrollwerten liegen. Da aber auch diese Erhöhung keine einheitliche Tendenz darstellt, sondern von erhöhten Kontrollwerten unterbrochen wird, kann man nicht von einer einheitlichen Ozonwirkung sprechen.

Auffällig ist, daß die Mittelwerte der Ozonkurve ein sehr gleichmäßiges Bild (ohne große Schwankungen und mit geringen Streubreiten) darstellen, während die Kontrollkurve innerhalb eines sehr weiten Meßbereiches variiert, aus dem sich die oben beschriebenen, zum Teil signifikanten Unterschiede ergeben.

Sollte dem ein stabilisierender Effekt des Ozon auf die Blutzusammensetzung über unbekannte Wirkungsmechanismen zu Grunde

liegen, oder bewirkte die im vorausgehenden Kontrollversuch erworbene Erfahrung in der Bestimmungsmethode die größere Gleichmäßigkeit der Werte im nachfolgenden Ozonversuch? Für die letztere Annahme spricht, daß auch bei den HB- und ERY-Ergebnissen unter Ozoneinfluß die Schwankungsbreite der Durchschnittswerte geringer ist als bei den Vergleichswerten.

Die hier gefundenen Ergebnisse genügen jedenfalls nicht, einen überzufälligen Nachweis einer einheitlichen Ozonwirkung auf die Blutzusammensetzung zu erbringen.

Wie schwierig der Beweis einer Ozonwirkung auf das menschliche Blut durchzuführen ist, zeigen auch die widersprüchlichen Literaturveröffentlichungen zu dieser Frage. So könnte nach BRINKMAN/LAMBERTS (3) eine ozonbedingte Inaktivierung der wichtigen Enzymketten im Redoxsystem der Atmungskette vielleicht eine Desoxygenierung des Hämoglobins verhindern. (Bei Bestrahlung mit UV-Licht, Einatmung von reinem Sauerstoff und von Ozon (Konzentration = 100 ppm) geht die Desoxygenierung des Häm nicht unter 40 - 50 %).

Für die Kalium-Werte ergibt weder die durchschnittliche Reduzierung der Gesamtstreuung im Überblick der graphischen Darstellung noch die t-"Korrektur" einen signifikanten Unterschied der Ergebnisse zwischen Ozon- und Kontrollversuch.

Bei der Meßgröße Kalzium würden bereinigte t-Werte lediglich am vorletzten Meßtermin eine signifikant höhere Kalzium-Konzentration beim Kontrollversuch gegenüber dem Ozonversuch ergeben.

Am gleichen Meßtermin ist dabei auch die Natrium-Konzentration des Ozonversuches erhöht. Auf Grund der zuvor erwähnten Zufallsüberlegung bei unabhängigen Vergleichen (siehe S. 34) genügt dies jedoch nicht, um eine Wirkung des Ozon am 4. Tag nachzuweisen.

Mit unseren Untersuchungen ist also ein "Anknüpfen" an die HERRMANN/HEINKE'schen Ergebnisse ebensowenig gelungen wie bei

vier weiteren Versuchen an unserem Institut, die sich mit der Ozonwirkung bei gleicher Konzentration, aber kürzerer Einwirkungszeit befassen.

Auch die durch eine breite Streuung ausgezeichneten Urinwerte lassen bei einer Verringerung ihrer mittleren Standardabweichung um die durchschnittliche Versuchspersonenstreuung, wie erwartet, keine signifikanten Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollversuch erkennen (lediglich am Meßpunkt 3 Stunden für HMMS/Kreatinin gilt nach Korrektur: t_s größer 2,2). Demzufolge ergeben sich für die Beurteilung der Urinwerte keine neuen Gesichtspunkte.

Diese objektiven Meßergebnisse werden auch durch den subjektiven Eindruck der Versuchspersonen bestätigt:

Alle Versuchspersonen, die an diesem Ozonversuch teilnahmen, bemerkten keinerlei Unterschied in ihrem körperlichen Befinden zwischen dem Stägigen Aufenthalt in ozonbereicherter Luft, und Luft "normaler" Zusammensetzung. Sie beklagten sich weder über ein großes Schlafbedürfnis oder Müdigkeit, noch über irgendwelche Reizerscheinungen wie Husten oder Schleimhautirritationen.

III. Kritische Anmerkung zur Wertung der Ergebnisse

Die Giftigkeit des Ozon für Mensch und Tier in hohen Konzentrationen ist durch viele Versuche belegt (siehe Einleitung). Bei welcher Konzentration und wie langer Einwirkungszeit die gesundheitsschädigende Wirkung für den Menschen beginnt, ist jedoch bisher unklar. Ist nun nach unseren Untersuchungen das Ozon als unschädlich zu bezeichnen, Zumindest bei maximaler Arbeitsplatzkonzentration und bei längerer Einwirkungszeit?

Für die hier beschriebenen Meßgrößen wirkt das Ozon in der von verschiedenen Fachgremien festgesetzten Höchstkonzentration offenbar zu gering, um einen eindeutigen, statistisch nachweisbaren Unterschied zwischen Ozon- und Kontrollversuch zu erbringen.

Es verursachte keine über den Normbereich hinausgehende Veränderungen.

Die äußeren, kaum steuerbaren Einflüsse (z.B. Personenunterschiede, zeitliche Abweichungen, Meßfehler) wirken sich bei jedem Meßwert mit einem im Hinblick auf die geringe Ozonwirkung relativ großen Streuungsanteil aus, so daß bei einer Veränderung der Meßwertgröße zwischen zufällig aktiviertem Störfaktor (en) oder Wirksamkeit des Ozon ursächlich schwer zu unterscheiden ist.

Jedoch konnte mit diesem Versuch, der über einen längeren Zeitraum und an mehreren Versuchspersonen unter gleichbleibenden äußeren Versuchsbedingungen (räuml. Umgebung, menschliche Kontakte, Ernährung usw.) durchgeführt wurde, gezeigt werden, daß folgende Kenngrößen des menschlichen Organismus: K, Ca, Na; Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit und HMMS (Abbauprodukt des Adrenalin) sowohl im Tagesverlauf als auch zwischen den einzelnen Versuchstagen deutliche Schwankungen der Meßergebnisse im physiologischen Streubereich erkennen lassen.

F) ZUSAMMENFASSUNG

1. Es sollte die Wirkung von Ozon am Menschen an Hand der in Punkt 5 aufgeführten Meßgrößen unter konstanten Versuchsbedingungen bei längerer Einwirkungsdauer geprüft werden.
2. Die Höhe der Ozonkonzentration wurde auf 10 pphm = die maximale Arbeitsplatzkonzentration, die Versuchsdauer von Ozon-

und Kontrollversuch auf je 106 Stunden festgesetzt.

3. Als Versuchspersonen standen 6 gesunde Studenten im Alter zwischen 20 und 30 Jahren zur Verfügung.
4. Der gesamte Versuch, durchgeführt in der Klimakammer des Instituts für medizinische Balneologie und Klimatologie der Universität München, gliederte sich in zwei identische Durchgänge:
 - a) mit ozonisierter Atemluft (O_3 -Gehalt = 10 pphm)
 - b) mit entozonisierter Luft (O_3 -Gehalt < 0,5 pphm)
5. Der Zeitplan eines Versuchstages sah folgendermaßen aus:
 - 8^h 1. Blutabnahme (Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, Elektrolyte);
 1. Urinprobe (HMMS, Kreatinin);
 - 10^h Ergometrie, Lungenfunktionstest, Farbtest, Flimmerverschmelzungsfrequenz, Reaktionstest;
 - 11^h 2. Urinprobe;
 - 12^h Befindungsprotokoll, Flimmerverschmelzungsfrequenz;
 - 14^h Flimmerverschmelzungsfrequenz, Farbtest, Reaktionstest;
 - 15^h Urinprobe;
 - 16^h Blutabnahme (s.o.), Ergometrie, Lungenfunktionstest, Farbtest, Flimmerverschmelzungsfrequenz;
 - 18^h 4. Urinprobe, Befindungsprotokoll, Reaktionstest, Flimmerverschmelzungsfrequenz.
6. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den Meßgrößen von Blut und Urin.
7. Sämtliche quantitativ erfaßbaren und verwertbaren Meßergebnisse wurden zwecks statistischer Prüfung und übersichtlicher Ergebnisdarstellung am LEIBNIZ-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften nach verschiedenen Verfahren ausgewertet.
8. Die Rechnung erbrachte für die Meßgröße Erythrozyten an 3, für die Meßgröße Hämatokrit an 5 von 10 Meßzeiten auf Signifikanz verdächtige Unterschiede zwischen Ozon- und Kontrollversuch.

Bei Interpretation der Kurvenverläufe der Ergebnisdarstellungen ergibt sich keine einheitliche Tendenz bei aufgetretenen überzufälligen Unterschieden zu den Vergleichswerten. Dazu kommt, daß sich sämtliche Werte nur durch geringe Abweichungen unterscheiden, die nicht über den physiologischen Bereich hinausgehen.

9. Für die Meßgröße HMMS-Konzentration im Urin läßt sich aus denselben Gründen kein eindeutiger Ozoneinfluß nachweisen.

G) ANHANGAUSGANGSDATENBlutwerte

ohne Ozon			mit Ozon			Vp	Tg	Turn
K	Ca	Na	K	Ca	Na			
4,49	4,78	128,6	----	4,41	134,0	1	1	1
4,35	3,84	130,4	----	4,47	135,8	1	1	2
4,05	4,59	134,0	4,88	4,03	135,8	1	2	1
4,05	4,59	137,5	4,20	4,41	130,4	1	2	2
5,32	5,60	150,1	4,74	4,72	144,7	1	3	1
3,71	6,23	135,8	4,20	4,59	137,5	1	3	2
2,49	4,59	139,3	3,56	4,47	128,6	1	4	1
3,76	4,47	135,8	----	4,28	126,8	1	4	2
3,91	4,66	132,2	4,69	4,09	139,3	1	5	1
3,71	4,34	130,4	3,76	4,66	132,2	1	5	2
5,86	4,78	157,2	3,51	5,16	126,8	2	1	1
4,20	4,72	139,3	4,20	4,09	135,8	2	1	2
4,79	4,97	132,2	4,44	4,05	134,0	2	2	1
5,57	4,72	148,3	5,86	5,48	155,4	2	2	2
4,49	4,59	139,3	5,32	5,10	141,1	2	3	1
4,54	4,41	139,3	3,07	4,09	116,1	2	3	2
4,64	4,28	137,5	5,57	5,29	150,1	2	4	1
4,10	4,85	135,8	----	----	-----	2	4	2
4,30	4,09	137,5	4,79	5,48	141,1	2	5	1
4,79	4,62	142,9	4,74	5,41	144,7	2	5	2
3,90	4,41	148,3	4,23	5,10	146,5	3	1	1
4,01	4,47	132,2	4,48	5,16	148,3	3	1	2
4,51	4,85	141,1	4,56	4,72	137,5	3	2	1
4,12	4,53	141,1	5,44	5,41	146,5	3	2	2
4,78	4,41	139,3	4,78	5,10	144,7	3	3	1
4,12	4,28	139,3	4,95	4,91	148,3	3	3	2
4,84	4,22	146,5	5,50	4,66	137,5	3	4	1
4,51	4,66	141,1	4,56	4,78	141,1	3	4	2
4,90	4,72	141,1	5,11	5,54	157,2	3	5	1
4,84	5,67	148,3	4,62	4,22	137,5	3	5	2

ohne Ozon			mit Ozon			Vp	Tg	Turn
K	Ca	Na	K	Ca	Na			
4,29	5,60	146,5	3,90	4,78	142,9	4	1	1
4,51	----	141,1	4,45	4,72	144,7	4	1	2
3,63	3,71	134,0	3,68	4,41	128,6	4	2	1
4,45	5,10	139,3	4,29	4,97	146,5	4	2	2
3,68	5,10	153,6	5,39	4,85	142,9	4	3	1
4,95	4,91	144,7	4,95	4,72	144,7	4	3	2
4,01	4,28	142,9	4,67	4,03	135,8	4	4	1
4,01	4,59	141,1	3,41	4,22	132,2	4	4	2
5,22	4,85	141,1	4,51	5,04	144,7	4	5	1
4,67	4,78	139,3	5,17	4,89	141,1	4	5	2
5,77	4,59	144,7	4,56	4,78	141,7	5	1	1
4,40	4,78	141,1	4,45	4,59	137,5	5	1	2
4,84	4,41	141,1	4,62	4,91	137,5	5	2	1
3,08	3,21	114,3	4,51	5,04	141,7	5	2	2
4,89	4,28	141,1	4,51	4,66	142,9	5	3	1
4,18	5,04	141,1	4,34	4,59	142,9	5	3	2
4,34	3,90	137,5	4,07	4,41	139,3	5	4	1
4,34	4,22	141,1	4,51	4,72	139,3	5	4	2
4,01	4,34	132,2	3,96	4,91	151,8	5	5	1
4,89	5,48	144,7	4,29	5,22	141,1	5	5	2
4,56	5,22	151,8	4,12	4,09	126,8	6	1	1
5,00	5,29	146,5	4,23	5,16	141,1	6	1	2
4,29	4,78	144,7	4,51	4,59	141,1	6	2	1
4,34	5,04	142,9	3,96	4,59	146,5	6	2	2
4,51	4,47	141,1	4,40	4,72	150,1	6	3	1
4,29	5,10	141,1	4,95	5,10	141,1	6	3	2
4,07	4,34	141,1	4,18	4,59	141,1	6	4	1
4,01	4,53	141,1	5,61	5,60	146,5	6	4	2
4,34	4,66	141,1	5,17	5,35	148,3	6	5	1
4,67	5,16	146,3	4,29	4,34	134,0	6	5	2

Blutwerte: Hämoglobin (mg%)
 Erythrozyten (Mill/ml)
 Hämatokrit (Vol%)

Meß größe	ohne Ozon						mit Ozon						VP Tg
	HB		ERY		HK		HB		ERY		HK		
Turn	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
		129	500	526					473	530	450	450	11
	154	144	513	480			140	150	540	473	460	455	12
	158	124	440	463	425	301	176	180	500	520	475	460	13
	171		550	600	580	350	170	180	530	440	460	445	14
	165	150	470	463	540	445	149	146	493	473	445	440	15
	150	142	520	560			163	165	473	530	455	440	21
	150		512	553			149	176	500	500	455	455	22
	162	150	440	450	460	307	158	163	500	553	465	485	23
	156		525	600	555	410	150	158	530	553	470	495	24
	158	155	510	506	550	465	140	140	530	553	440	460	25
	141	163	525	516			150	158	530	530	435	435	31
	141		535	530			163	140	493	500	460	445	32
	150	141	425	500	415	420	180	148	530		455	460	33
			520	500	550	400	163	148	500	460	475	470	34
	158	146	425	450	415	405	136		553	473	465	465	35
	130	167	423	555	440	420	146	146	540	500	445	430	41
	140	140	420	416	405	425	140	150	500	490	435	475	42
	134	150	450	450	410	435	149	136	450	450	420	450	43
	171		435		405	420	140	149	450	473	425	445	44
	149	155	440	426	425	430	176	149	460	493	440	455	45
		144	525	493	350	460	129	136	530	530	450	460	51
	132	136	473	430	355	440	149	146	500	500	440	455	52
	140		435	486	440	450	149	148	540	530	410	425	53
	132		420		425	460	136	136	400	413	420	435	54
	134	149	420	440	435	460	140	150	450	520	430	455	55
	144	116	525	546	410	440	140	149	473	473	410	400	61
	146	140	473	420	430	410	140	148	483	490	385	475	62
	150	146	430	460	355	405	150	140	413	450	360	405	63
	120		363		380	350	150	150	420	490	360	415	64
	132	140	423	436	405	405	150	149	473	483	400	415	65

Urinwerte

Spalte

- 1 = HMMS- Menge/Min. (10^{-6} mg/min)
- 2 = Kreatinin- Menge/Min. (10^{-6} mg/min)
- 3 = Kon. HMMS/ Kon. Kreatinin (10^{-8} Rel.E.)
- 4 = Gesamtprobenmenge (ml)
- 5 = Zeit zwischen den Urinabgaben (min.)
- 6 = Korrekturfaktor (benutzt bei HMMS-Berechnung)
- Turn = Zeit der Urinabgabe

Urinwerteohne Ozon

1	2	3	4	5	6
0547	928	059	150	240	612
0587	1589	337	190	210	612
0504	907	056	220	510	612
0247	741	033	100	210	612
1109	1256	088	200	240	612
1026	1205	085	80	210	612
0550	1078	051	240	510	612
0260	1076	024	120	210	612
0476	680	070	320	240	612
2689	1200	241	220	210	612
0661	1046	063	430	570	612
0395	417	095	180	210	612
2109	1810	116	240	240	612
2273	1673	142	160	210	612
0702	845	082	425	530	612
0612	672	091	70	210	386
1062	867	122	150	240	386
1378	693	199	100	180	386

1020	1606	063	150	240	386
1603	1360	110	100	210	386
1157	1231	094	220	510	386
1132	1611	062	250	210	386
3145	1437	219	300	240	386
5512	1280	430	150	210	386
1400	1370	102	280	510	386
0340	357	037	100	210	386
1496	1567	095	320	240	386
1295	1737	074	400	210	386
0280	1569	050	620	420	485
0463	980	046	120	210	485
3143	1805	167	250	240	485
2070	1620	123	280	210	485
1119	1457	077	490	540	485
0905	1468	062	210	210	485
0844	715	118	240	240	485
2812	1252	224	200	180	485

0463	1376	034	500	210	485
0665	1534	043	650	600	485
0415	651	064	100	180	485
0602	1026	059	300	240	485
1252	598	209	100	210	485
0582	1953	050	550	600	485
0707	902	071	80	180	485
0322	1314	024	300	240	509
1118	645	126	100	150	509
0437	721	060	500	600	509
0421	343	123	50	100	509
3482	1647	211	100	50	509
2867	1037	295	150	150	509
0532	1155	040	400	600	509
0349	865	041	50	180	509
0591	979	060	200	240	509
0640	721	132	100	180	509

mit Ozon

1	2	3	4	5	6	VP	Tg	Turn
0309	1363	023	190	210	700	1	1	11
0299	1156	026	210	240	700	1	1	15
0266	1377	019	180	210	700	1	1	10
0395	1209	033	480	490	700	1	2	8
0266	971	027	150	210	700	1	2	11
0466	943	049	180	240	700	1	2	15
0325	1333	024	200	210	700	1	2	13
0175	1103	016	300	430	700	1	3	8
0224	1165	019	140	210	700	1	3	11
0259	944	027	200	240	700	1	3	15
0362	1228	029	210	180	700	1	3	13
0341	1237	027	320	495	700	1	4	3
0503	1854	027	200	210	700	1	4	11
0256	685	037	220	240	700	1	4	15
1200	3973	030	240	180	700	1	4	10
0402	1343	030	450	495	733	1	5	8
0180	818	022	200	210	733	1	5	11
	1088		260	240	733	1	5	15
0221	652	034	140	180	733	1	5	10
0232	1361	017	110	150	733	2	1	8
0480	1402	034	190	150	733	2	1	11
0758	1572	048	480	240	733	2	1	15
0113	1356	008	250	210	733	2	1	13
0463	1260	037	550	600	733	2	2	8
0442	1624	027	200	180	733	2	2	11
0658	1577	042	500	240	733	2	2	15
0579	1788	032	350	210	733	2	2	10
0506	1765	028	480	330	733	2	3	8
0251	2607	013	400	180	733	2	3	11
0841	1421	059	400	240	757	2	3	15
1272	2133	060	280	210	757	2	3	10
1188	1623	073	900	510	757	2	4	8
0617	1947	032	180	180	757	2	4	11
0753	1228	061	280	240	757	2	4	15
1542	2797	055	300	180	757	2	4	18
0884	1244	071	700	555	757	2	5	8
0957	3255	029	280	180	757	2	5	11
0589	1340	044	180	240	757	2	5	15
2879	3607	080	200	150	757	1	5	10
0841	1262	067	250	150	757	3	1	8
0542	730	073	100	150	757	3	1	11
1052	741	147	500	240	757	3	1	15
0742	857	087	210	350	757	3	1	10
0304	1665	018	50	60	757	3	2	8
0262	631	040	100	150	757	3	2	11
0571	817	070	300	240	841	3	2	15
1212	1813	067	400	180	841	3	2	10
0621	1072	058	700	720	841	3	3	8
0389	513	075	100	180	841	3	3	11
0355	833	043	200	240	841	3	3	15
1421	1867	076	300	180	841	3	3	10
0106	783	015	300	600	841	3	4	8
0662	467	014	50	180	841	3	4	11
0279	1007	027	200	240	841	3	4	15
0550	1953	028	250	180	841	3	4	10
0520	954	054	600	600	841	3	5	8
0076	322	024	50	180	841	3	5	11
0444	363	123	240	240	841	3	5	15
0318	621	107	120	180	841	3	5	10

H) LITERATURVERZEICHNIS

- 1: AMBERGER, M.: Dissertation in Vorbereitung
- 2: BORN, W.C., CAROLI, G., DOHM, J.: Ozonmessungen bei der dermatologischen Fernbestrahlung, in: Strahlentherapie 111 (1960) 312
- 3: BRINKMAN, R., LAMBERTS, H.B.: Ozone as a Possible Radiomimetic Gas, in: Nature 181 (1958) 1202
- 4: BRINKMAN, R., LAMBERTS, H.B., VENINGA, T.S.: Radiomimetic Toxicity of Ozonised Air, in: Lancet (1964) 133
- 5: CURRY, M.: Bioklimatik, Bd. I und II, Riederau/Ammersee, 1946
- 6: DIRNAGL, K.: Gesundheitsschäden durch künstliche Raumozonisierung, in: Münchner Med. Wochenschrift 29 (1965)
- 7: DOROTHY, C., PETERSON, HOWARD, L.A.: The Role of Ozone in Radiation Avoidance in the Mouse, in: Radiation Research 19 (1963) 331
- 8: FETNER, R.H.: Ozone-induced Chromosome Breakage in Human Cell Cultures, in: Nature 194 (1962) 793
- 9: FLURY, F., ZERNIK, F.: Schädliche Gase, Berlin 1931
- 10: FOLINSBEE, J.L., SILVERMAN, F., SHEPARD, R.J.: Exercise Responses Following Ozone Exposure, in: J. of appl. Physiology, 38 (1975) Nr. 6

- 11: FOKT: Diss. in Vorbereitung
- 12: GUNZELMAN, G.M.: Zur automatischen Bestimmung von HMMS im Urin, Inauguraldiss. München, 1975
- 13: HATTORI, K.N., KINOSHITA, S., SUNADA, T.: Protective Effect of Ozone in Mice against Whole-Body X-Irradiation, in: Nature 198 (1963) 1220
- 14: HAURY, H.: Erythrozytenbestimmung, H. Haury, Chem. Fabrik, München
- 15: HAURY, H.: Hämoglobinbestimmung, H. Haury, Chem. Fabrik, München
- 16: HERRMANN, R., HEINKE, E.: Die Beeinflussung der Kalium- und Calcium-Konzentration im Serum durch künstliche Ozonisierung der Raumluft, in: Strahlentherapie 87 (1952) 473
- 17: JESSEL, U.: Aktuelle biologische Probleme, in: Strahlentherapie 123 (1964) 465
- 18: KLEINSCHMIDT, J.: Die Wirkungen von Ozon bei max. Arbeitsplatzkonz. (MAK) und Expositionsdauer 120 Std. auf phys. und psych. Kenngrößen des Menschen, in: Zs. f. phys. Medizin 2 (1976) 58 ff.
- 19: KLEINSCHMIDT, J.: Persönliche Mitteilung
- 20: KRÖNING, J.L., NEY, P.E.: Atmospheric Ozone, in: J. of Geophysical Research 67 (1962) Nr. 5
- 21: MERCK, E.: Klinisches Labor, E. Merck, Darmstadt, 11. Auflage, 1970

- 22: MITTLER, S.: Toxicity of Ozone, in: Arch. of In. Hygiene and Occ. Medicine 15 (1957) 191
- 23: MOELLER, M.: Das Ozon, Braunschweig 1921
- 24: PHILIPPI: Diss. in Vorbereitung
- 25: PRATZEL, H.: Ein Gerät zur automatischen Urinextraktion mit anschließend kontinuierlicher Bestimmung von HMMS und 17-Ketosteroiden, Technicon Symposium 70, Bad Homburg
- 26: RÖMMELT, H.: Persönliche Mitteilung
- 27: Pure and Applied Geophysics, Basel, Stuttgart 1973
- 28: SCHOELER, H.: Zur Frage der toxischen Wirkungen des Ozon, in: phys. diät. Therapie 2 (1963) 4. Jhrg.
- 29: SCHUBERT, E.: Über Ozon und meine Erfahrungen mit Aircos-Ozonisatoren, in: Berl. Medizin 7 (1963)
- 30: STOKINGER, H.E., WAGNER, W.D., WRIGHT, P.G.: Studies of Ozone Toxicity, in: Arch. of In. Hygiene and Occ. Medicine 14 (1956) 158
- 31: SVIRBELEY, J.L.: Ozone Toxicity and Substances associated with its Production, in: Arch. of In. Hygiene and Occ. Medicine 15 (1957) 111
- 32: WALTER: Dissertation in Vorbereitung
- 33: WEGELE, W.: Dissertation in Vorbereitung
- 34: YOUNG, W.A., SHAW, D.B., BATES, D.V.: Effect of low Concentrations of Ozone on Pulmonary Function in Man, in: J. of Appl. Physiology 19 (1964) 765

I) LEBENS LAUF

1950, 15. Januar: geboren in Vilshofen

1956, Herbst: Eintritt in die Volksschule (Vilshofen)

1960, Herbst: Übertritt in die Oberrealschule Vilshofen

1964, Herbst: Übertritt in das Adalbert-Stifter-Gymnasium
Passau

1969, Juni: Abitur

1969/70, Wintersemester: Aufnahme des Medizinstudiums an
der Ludwig-Maximilians-Universität München

1975, Juni: Abschluß des Medizinstudiums mit dem Staats-
examen

1975, 1. November- 1976, 28. Februar: Medizinalassistent auf
der Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ebers-
berg

1976, ab 1. April: Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus
Vilshofen

